UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

**Année 1970** **N° 104**

# EFFET DU TRAITEMENT PROLONGÉ DE L'ANGINE DE POITRINE PAR LE PROPRANOLOL, INHIBITEUR DES BETA-RECEPTEURS ADRENERGIQUES

## (à propos de 35 malades)

---

**THÈSE**

**pour le doctorat en médecine**

*Présentée et soutenue publiquement en juin 1970*

*par*

**Bernard ZANOT**

*Ancien Externe des Hôpitaux*

---

Membres du Jury

| | | |
|---|---|---|
| MM. | MERIEL | *Président* |
| | DARDENNE | |
| | CALAZEL | *Assesseurs* |
| | SALVADOR | |
| | GALINIER | |

CEPADUES
TOULOUSE

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

**Année 1970** **N° 104**

# EFFET DU TRAITEMENT PROLONGÉ DE L'ANGINE DE POITRINE PAR LE PROPRANOLOL, INHIBITEUR DES BETA-RECEPTEURS ADRENERGIQUES

## (à propos de 35 malades)

---

**THÈSE**

**pour le doctorat en médecine**

*Présentée et soutenue publiquement en juin 1970*

*par*

**Bernard ZANOT**

*Ancien Externe des Hôpitaux*

---

Membres du Jury

MM. MERIEL — *Président*

DARDENNE
CALAZEL
SALVADOR
GALINIER — *Assesseurs*

CEPADUES
TOULOUSE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE DE TOULOUSE

# FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

## TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... MM. **Lazorthes**
ASSESSEUR (MEDECINE). . . **Monnier**
ASSESSEUR (PHARMACIE). . **Breuillaud**
DOYENS HONORAIRES ..... **Gorse, Calvet, Brustier.**

### PROFESSEURS HONORAIRES

MM. **Vallois, Tapie, Delas, Riser, Bugnard, Vincent, Morel, Bouisset, Calmettes, Thomas, Lagrot, Dulucq.**

## SECTION MEDECINE

Clinique médicale et cardiologique ..... MM. **Mériel.**
Clinique médicale Sud ..... **Gadrat.**
Clinique chirurgicale ..... **Ficat.**
Clinique chirurgicale et gynécologique ..... **Fabre Pierre.**
Clinique chirurgicale et du cancer ..... **Grimoud.**
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..... **Pasquié.**
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique .... **Rieunau.**
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire ..... **Enjalbert**
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..... **Bazex.**
Clinique des maladies des voies urinaires ..... **Lhez.**
Clinique des maladies infectieuses ..... **N...**
Clinique médicale infantile et puériculture ..... **Sorel.**
Clinique médicale de la première enfance ..... **Bardier.**
Clinique de neuro-chirurgie ... **Lazorthes.**
Clinique neurologique et psychiatrique ..... **Géraud.**
Clinique obstétricale ..... **Pontonnier.**
Clinique odonto-stomatologique **Cadenat.**
Clinique ophtalmologique ..... **N...**
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale ..... **Calvet.**
Clinique de pneumo-phtisiologie ..... **Delaude.**
Clinique rhumatologique ..... **Ruffié René.**
Accouchement et obstétricie sociale ..... **Jahier.**
Anatomie ..... **Bastide.**
Anatomie appliquée ..... **Poulhès.**
Anatomie pathologique ..... **Fabre Jacques.**
Anesthésie et réanimation..... **Lareng.**
Bactériologie et virologie ..... Mme **Enjalbert.**
Biophysique médicale A ..... MM. **Auvergnat.**
Biophysique médicale B ..... **Bru.**
Chimie biologique ..... **Valdiguié Paul.**
Electro-radiologie ..... **Marquès.**
Embryologie générale ..... **Broussy Jean.**
Hématologie ..... **Ruffié Jacques.**
Histologie ..... **Bimes.**
Hydrologie thérapeutique et climatologie ..... **Darnaud.**
Hygiène et médecine sociale .. **Monnier.**
Immunologie. . . . . **Ducos.**
Médecine légale et médecine du travail ..... **Planques.**
Pathologie chirurgicale ..... **Dambrin.**
Pathologie générale et médecine expérimentale ..... **Sendrail.**
Pathologie médicale ..... **Ribaut.**
Physiologie ..... **Laporte Yves.**
Physiologie appliquée et pharmacologie ..... **Baisset.**
Sémiologie et clinique médicale **Laporte Jacques.**
Thérapeutique ..... **Dardenne.**

### PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et embriologie..... MM. **Guilhem.**
Anatomie pathologique ..... **Bouissou**
Biochimie médicale ..... **Douste-Blazy.**
Histologie et embryologie ..... **Planel.**
Maladies infectieuses ..... **Armengaud.**
Oto-rhino-laryngologie ..... **Claux.**
Pathologie médicale ..... **Boulard.**
Physiologie ..... **Montastruc.**
Physiologie ..... **Bessou.**
Physique médicale ..... **Commenay.**
Pneumo-phtisiologie ..... **Miguères.**

### PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique ..... M. **Fabre Jean.**
Bactériologie, Parasitologie, Mme **Lareng.**
Biochimie médicale ..... **Valdiguié Pierre.**
Chirurgie générale ..... **Gédéon.**
Chirurgie générale ..... **Sarrazin.**
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire ..... **Eschapasse.**
Electro-radiologie ..... **Pons.**
Electro-radiologie ..... **Roulleau.**
Médecine générale et thérapeutique ..... **Bollinelli.**
Ophtalmologie ..... **Déodati.**
Pédiatrie ..... **Dalous.**
Neurochirurgie ..... **Espagno Jacques.**
Médecine générale et thérapeutique ..... **Suc.**
Pédiatrie ..... **Régnier.**
Médecine générale ..... **Ribet.**

### MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie ..... MM. **Estrade.**
Médecine générale et thérapeutique ..... **Bès.**
Pathologie expérimentale .... **Gleizes.**
Médecine générale. . . . . **Arlet J.**
Thérapeutique, Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie..... **Salvador M.**
Radiologie. . . . . **Combes P.**
Pneumo-phtisiologie. . . . . **Albarède J.-L.**
Pédiatrie génétique médicale.. **Rochiccioli P.**
Chirurgie générale. . . . . **Escat J.**
Chirurgie générale. . . . . **Costagliola**
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive. . . . . **Utheza Guy**
Urologie. . . . . **Pontonnier F.**
Histologie, Embryologie. Cytogénétique. . . . . **Soleilhavoup**
Biophysique. . . . . **Guiraud R.**
Physiologie. . . . . **Pagés Bernard**
Parasitologie. . . . . **Larrouy**
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang. . . . . **Bierme R.**
Anatomie et organogénèse.... **Juskiewenski S.**

### AGREGES

Médecine générale ..... MM. **Calazel.**
Médecine générale ..... **Rascol.**
Médecine générale ..... **Le Tallec.**
Chirurgie générale ..... **Gaubert.**
Dermatologie et syphiligraphie. **Dupré.**
Hydrologie ..... **Denard.**
Médecine légale ..... **Grèzes-Rueff.**
Neurologie et psychiatrie ..... **Gayral.**
Obstétrique ..... **Espagno Guy.**
Ophtalmologie ..... **Bec.**

### AGREGES LIBRES

Chirurgie générale ..... MM. **Souquet.**
Pathologie chirurgicale ..... **Dieulafé.**

### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie. . . . . M. **Laboucarie.**

## SECTION PHARMACIE

Botanique et cryptogamie ..... **N...**
Chimie analytique ..... MM. **Pitet.**
Toxicologie, Hygiène industrielle et Hydrologie..... **Bourbon.**
Chimie pharmaceutique ..... **Blanc.**
Microbiologie ..... **Breuillaud.**
Pharmacie chimique et pharmacodynamie ..... **Caujolle.**
Pharmacie galénique et matière médicale ..... **Stanislas.**
Physiologie, Zoologie et Parasitologie pharmaceutiques ... **Roux.**

### PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie ..... M. **Couturier.**
Sciences naturelles ..... Mme **Caujolle.**
Toxicologie ..... M. **Broussy G.**

### PROFESSEURS SANS CHAIRE

Chimie organique ..... MM. **Bertrand.**
Zoologie ..... **Gayrel.**

### MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Botanique ..... Mme **Lascombes.**
Microbiologie. . . . . **Michel G.**
Pharmacodynamie. . . . . **Cros J.**
Physiologie. . . . . **Dumas J.-C.**
Pharmacie galénique. . . . . **Rouffiac R.**
Chimie biologique. . . . . **Soula G.**
Toxicologie. . . . . **Malbosc R.**

## PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal ..... M. **Roche.**

*La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats*
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

*Je dédie ce travail :*

A mon PERE, le Docteur Charles ZANOT,

et à ma MERE,

Pour les remercier un peu de l'affection qu'ils m'ont témoignée, et pour tout ce que je leur dois.

A ma FEMME

Avec mon amour et mon admiration

A ma FILLE HELENE

A mes BEAUX-PARENTS

En témoignage de ma grande affection.

A tous Les Miens

A mes Camarades d'Etudes

A mes Amis

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MERIEL

*Professeur de Clinique Médicale et Cardiologique*
*Médecin-Chef des Hôpitaux*

*Directeur d'un groupe de recherche de l'I.N.S.E.R.M.*
*Vice-Président de la Société Française de Cardiologie*
*Chevalier de la Légion d'Honneur*

Nous avons eu l'honneur de fréquenter pendant plusieurs années votre service.

Nous avons admiré votre humanisme et vos grands talents de clinicien, et avons reçu de vous un enseignement plein de clarté et de bon sens. Nous vous en remercions vivement et vous assurons de notre reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARDENNE

*Professeur de Thérapeutique*
*Médecin des Hôpitaux*

A la Faculté, vous avez guidé nos premiers pas dans la thérapeutique et nous avez aidé à prendre conscience de nos responsabilités vis à vis d'un malade.

Vous avoir pour juge est pour nous un Honneur.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CALAZEL

*Professeur agrégé à la Faculté*
*Médecin des Hôpitaux*

Pendant notre Externat et nos études de Cardiologie, la haute qualité de votre enseignement et la bienveillance avec laquelle vous nous l'avez prodigué nous ont été d'un grand secours.

Nous vous en remercions ainsi que de votre présence à notre Jury.

MONSIEUR LE DOCTEUR SALVADOR

*Maître de Conférence Agrégé à la Faculté*
*Médecin des Hôpitaux*

Durant nos études, vous nous avez toujours réservé un accueil amical, et largement prodigué vos conseils éclairés.

Votre aide nous fut précieuse pour la réalisation de ce travail.

Veuillez accepter nos plus vifs remerciements.

MONSIEUR LE DOCTEUR GALINIER

*Chargé de Cours à la Faculté*
*Médecin-Assistant des Hôpitaux*

Nous avons beaucoup apprécié votre grand savoir, votre sens pratique et votre amabilité.

Qu'il nous soit permis d'y rendre hommage aujourd'hui.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR BOUNHOURE

*Médecin-Assistant des Hôpitaux*

Vous avez contribué avec intelligence et compétence à notre enseignement.
Soyez en remercié.

MONSIEUR LE DOCTEUR DUBOUCHER

*Ancien Chef de Clinique Médicale*
*Médecin attaché de Cardiologie*
*au service du Professeur MERIEL*

Vos connaissances très profondes et votre art d'enseigne nous ont beaucoup impressionn et nous ont été très utiles.

MONSIEUR LE DOCTEUR LESBRE

*Ancien Chef de Clinique- Assistant des Hôpitaux*
*Maître de Conférence Agrégé à la Faculté d'AMIENS*
*Médecin des Hôpitaux*

Votre acharnement au travail, votre valeur médicale et humaine forcent l'admiration.

Vous avez guidé nos études de Cardiologie et largement contribué à la réalisation de ce travail.

Nous sommes très fier de l'intérêt que vous avez bien voulu nous porter.

*Nous adressons enfin tous nos remerciements :*

A Mademoiselle CHARRIER

Aux Infirmières du Service

A tous les membres du Personnel

*Nous tenons aussi à remercier les Laboratoires AVLON qui nous ont confié le Propranolol (commercialisé sous le non d'AVLOCARDYL), et nous ont apporté une aide précieuse.*

PLAN

INTRODUCTION

BASES THEORIQUES DE NOTRE ETUDE :

- Rappel physiopathologique
- Physiologie des récepteurs adrénergiques - Intérêt du blocage des récepteurs β - adrénergiques. Effets cardiovasculaires du Propranolol.
- Pharmacologie du Propranolol.

NOTRE EXPERIENCE

- Choix des malades
- Méthode de travail
- Les malades : Terrain et pathologie associée
- Résultats
- Conséquences pratiques de notre étude

CONCLUSION

# INTRODUCTION

La mise au point du Propranolol, substance bloquant exclusivement les récepteurs β adrénergiques et utilisable en thérapeutique parce que non toxique aux doses efficaces a fait naître un nouvel espoir en ce qui concerne le traitement de certains troubles du rythme cardiaque et de l'angine de poitrine.

De nombreux auteurs se sont déjà consacrés à l'étude clinique et expérimentale de ce produit et leurs conclusions sont généralement favorables.

Nous avons voulu,dans ce travail, apporter notre contribution à cette étude en exposant les résultats de trois années d'expérience clinique du propranolol dans le traitement de l'angor coronarien.

Nous avons limité nos observations aux cas d'angor par insuffisance coronarienne athéromateuse, de tous types, d'effort, de repos ou mixtes, cliniquement sévères, et surtout, rebelles jusque là à toutes les thérapeutiques connues.

La première partie de notre exposé est consacrée à un bref rappel théorique concernant la physiopathologie de l'angor, les conceptions actuelles de son abord thérapeutique et enfin la justification de l'emploi d'un inhibiteur des récepteurs β adrénergiques dans le traitement

de cette maladie ; ce chapitre se termine par l'étude pharmacologique du propranolol.

La seconde partie de ce travail expose les données de notre expérience et nos conclusions.

# CHAPITRE I

## BASES THEORIQUES DE NOTRE ETUDE

La physiopathologie de l'angor n'est pas encore aujourd'hui totalement élucidée mais un fait est admis par tous : *la crise d'angine de poitrine extériorise une anoxie myocardique paroxystique.*

A l'origine de cette anoxie il y a de façon très habituelle (dans plus de 9 cas sur 10) une obstruction coronarienne atheromateuse. Dans les autres cas, beaucoup plus rares, l'anoxie myocardique est provoquée ou grandement favorisée par une autre tare cardiovasculaire entraînant :

- soit une diminution de l'apport nutritif en oxygène (insuffisance aortique ou anémie ou troubles du rythme par exemple).

- soit une augmentation des besoins myocardiques en oxygène (toutes les causes d'hypertrophie ventriculaire gauche, telle l'hypertension, la sténose aortique par exemple).

En l'absence de toute affection coronarienne primitive ces deux mécanismes doivent souvent être liés pour provoquer la survenue de cet angor dit fonctionnel.
En fait, quelque soit la cause de l'anoxie la situation est univoque : *il y a rupture d'équilibre entre les besoins myocardiques et un apport en oxygène insuffisant.*

- Chez un sujet normal cet équilibre est permanent : à l'effort, le débit sanguin coronaire s'adapte immédiatement par mise en jeu des muscles lisses des vaisseaux coronaires sous l'influence directe de l'anoxie.

- Chez un angineux, au repos et en dehors des crises douloureuses,cet équilibre est encore respecté ; mais, à l'effort,le débit coronaire s'élève de façon insuffisante pour couvrir l'accroissement des besoins du myocarde.

Il y a alors accroissement de l'extraction en oxygène par le myocarde mais cette possibilité est très limitée ; en effet, à l'état normal la différence artérioveineuse coronarienne en oxygène est déjà la plus élevée de l'organisme (14 à 15 volumes).

et ne peut s'accroître que dans une faible proportion.
Le muscle cardiaque modifie alors son métabolisme et la contraction en anaérobiose ne peut être que temporaire libérant certains catabolites tels l'acide lactique ou des kinines peut-être à l'origine de la douleur angineuse, et en tous les cas d'une diminution de la contractilité ventriculaire.

Conséquence thérapeutique

L'équilibre de la circulation coronarienne est régi par le rapport :

$$\frac{\text{apport en oxygène}}{\text{consommation en oxygène myocardique}}$$

Deux voies paraissent donc possibles pour remédier à l'anoxie myocardique :

1) Augmentation du numérateur
2) Diminution du dénominateur

1) L'augmentation du débit coronaire par des vasodilatateurs

Malheureusement il n'a jamais été prouvé qu'aucun des nombreux "vasodilatateurs coronariens"

ait agi sur le débit coronaire d'un angineux ; en effet, lorsque l'angine de poitrine survient, le plus souvent les vaisseaux myocardiques malades ont déjà atteint leur maximum de vasodilatation sous le jeu de l'anoxie ; l'effet vasodilatateur des dérivés nitrés ne se produit que sur les territoires coronariens encore sains, ce qui théoriquement a un effet néfaste et contraire à celui recherché puisqu'il se crée ainsi un shunt aux dépens des territoires coronariens ischémiés

L'efficacité remarquable et même spectaculaire des dérivés nitrés sur la crise angineuse procède d'un autre mécanisme : leur effet vasodilatateur puissant et général entraîne une chute des résistances périphériques d'où une *diminution du travail cardiaque externe* et ainsi *un abaissement de la consommation d'oxygène du myocarde* :

2) Cette deuxième voie d'abord thérapeutique de l'angor paraît être donc la seule, du fait de l'impossibilité relative d'augmenter le débit coronaire dans les territoires ischémiés :
Quelles sont les modalités de la consommation d'oxygène du myocarde ?
Selon BRAUNWALD et COLL, cinq facteurs interviennent :

1 - Métabolisme de base cellulaire :

maintien de la vie cellulaire et divers processus de synthèse.

2 - Energie d'activation : Phénomènes électriques et ioniques activant les fibres myocardiques.

3 - Travail cardiaque externe : travail mécanique du coeur : éjection d'un volume de sang en luttant contre les résistances périphériques.

4 - Travail cardiaque interne : mise en tension des fibres musculaires pendant la phase de contraction isométrique.

5 - Contractilité du myocarde faisant intervenir 2 paramètres : la force de contraction cardiaque et la vitesse de raccourcissement des fibres.

Quelques chiffres donneront une idée de la différence de consommation d'oxygène au repos et à l'effort et, d'autre part, de l'importance relative de chaque facteur dans la consommation énergétique à l'effort :

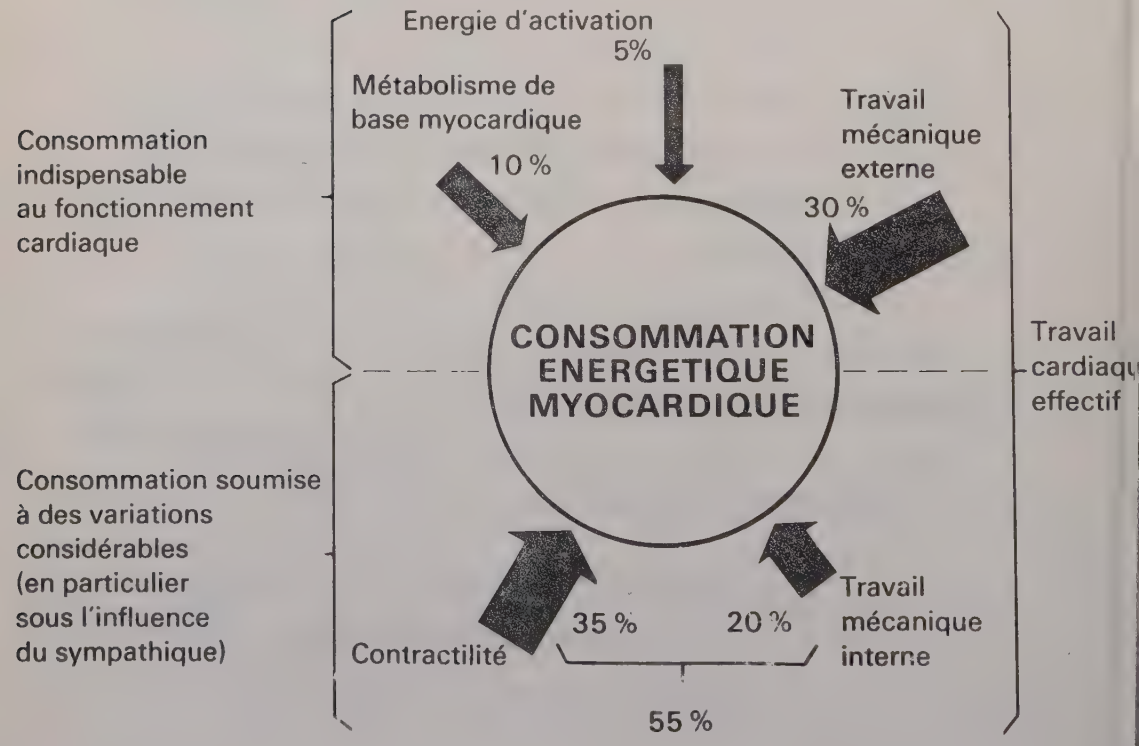
a - consommation basale : 1,3 ml/mn/100 g de V.G.

b - consommation totale au repos : 3 ml/mn/100 g de V.G.

c - consommation totale à l'effort :
15 ml/mn/100 g de V.G.
donc 5 fois plus qu'au repos.

La consommation basale, qui reste la même, représente la moitié de la consommation au repos et seulement 10 % de celle d'effort.

Shéma donnant de façon approximative la proportion dans laquelle intervient chaque facteur à l'effort :



Ce schéma rend compte de l'importance qu'ont, vis à vis de la consommation énergétique, les deux facteurs qui varient sous l'influence du sympathique :

- travail mécanique
- contractilité surtout

En l'absence d'augmentation de tout travail cardiaque externe, le seul accroissement de la contractilité et du travail cardiaque interne provoque une augmentation de l'ordre de 50 % de la consommation oxygénée myocardique.

Pour réaliser une économie énergétique il est donc logique de tenter une action sur ces deux facteurs :

- Certains produits peuvent déprimer directement la contractilité de base (phénobarbital, dérivés de l'imipramine) mais leur effet est le plus souvent compensé par une augmentation du tonus sympathique.

- Il reste alors à envisager la possibilité d'une action sur le tonus sympathique lui-même pour déprimer la contractilité et le travail cardiaque interne, action qui sera d'autant plus bénéfique qu'elle s'exercera surtout lorsque normalement ce tonus s'élève (au moment des efforts, des émotions) c'est à dire lorsque habituellement apparaît la crise angineuse.

A ce stade, un bref rappel de la physiologie du système sympathique et des récepteurs adrénergiques est nécessaire.

## PHYSIOLOGIE DES RECEPTEURS ADRENERGIQUES

### A - Hypothèse d'Ahlquist[1-2]

La dualité des récepteurs sympathiques a été pour la première fois soupçonnée par DALE en 1906 mais c'est à AHLQUIST que revient le mérite d'avoir proposé en 1948, après d'importants travaux basés sur les effets comparés de 6 substances sympathomimétiques, une théorie rendant compte de *tous* les faits d'observation.
Cette théorie est la suivante :
Il existe au niveau des organes effecteurs 2 sortes de récepteurs : α et β.

Les récepteurs α

- électivement stimulés par la noradrénaline
- ayant une fonction excitatrice (sauf sur l'intestin)

Les récepteurs β

- électivement stimulés par l'isoprénaline
- ayant une fonction inhibitrice générale *mais répondant à une importante fonction excitatrice sur le coeur*

Cette théorie n'était pas infirmée par l'emploi des drogues à effet sympathomimétiques ou sympatholytiques connues jusque là mais aucun produit β inhibiteur n'existait.

C'est seulement en 1964 que BLACK[11] et ses collaborateurs mettent au point une drogue β inhibitrice exclusive et dépourvue d'effet toxique aux doses efficaces : le Propranolol. L'emploi de ce produit n'a fait que confirmer de façon éclatante l'hypothèse l'Ahlquist.

Les études de microscopie électronique n'ont pas permis d'individualiser de structure histologique correspondant aux récepteurs sympathiques. La notion de récepteurs doit donc être envisagée à l'échelon moléculaire intracellulaire. Ainsi la nature même du récepteur est biochimique et on ignore tout des liaisons unissant substance médiatrice et récepteur.

## B - Classification des drogues agissant sur les récepteurs sympathiques

Désormais les drogues sympathomimétiques ou sympatholytiques peuvent être classées en 4 catégories :

### 1 - Substances stimulant les récepteurs α

Noradrénaline (levophed)

Métaraminol (aramine)

Phényléphrine (néosynéphrine)

Méthoxamine (vasoxyl)

Adrénaline

2 - Substances inhibant les récepteurs α

dérivés de l'ergotamine (hydergine)

Phentolamine (Régitine)

Phénoxybenzamine (dibenzyline)

3 - Substances stimulant les récepteurs β

Isoprénaline (isuprel-alendrine)

Adrénaline

4 - Substances inhibant les récepteurs β

Propranolol (avlocardyl)

C - Répartition des récepteurs adrénergiques

Effet de la stimulation sympathique :

# épartition des récepteurs adrénergiques
# ffet de la stimulation sympathique

| Localisation | Type de récepteur | Réponse à la stimulation | Effet |
|---|---|---|---|
| Cœur | | | |
| Nœud sinusal | $\beta$ | Accélération du rythme cardiaque | chronotrope + |
| Nœud auriculo-ventriculaire | $\beta$ | Augmentation de la vitesse de conduction et raccourcissement de la période réfractaire fonctionnelle | dromotrope + |
| Oreillettes | $\beta$ | Accroissement de la contractilité | inotrope + |
| Ventricules | $\beta$ | Augmentation de l'excitabilité | bathmotrope + |
| Vaisseaux sanguins | | | |
| Vaisseaux des muscles squelettiques | $\alpha$<br>$\beta$ | Vasoconstriction (action mineure)<br>Vasodilatation | |
| Vaisseaux de la peau, des muqueuses et du territoire splanchnique | $\alpha$ | Vasoconstriction | |
| Muscles lisses | | | |
| Bronches | $\beta$ | Dilatation | |
| Estomac<br>Intestin | $\alpha$ et $\beta$ | Activité diminuée | |
| Vessie (Detrusor) | $\beta$ | Relaxation | |
| Sphincters :<br>Estomac<br>Intestin<br>Vessie (Trigone) | $\alpha$ | Contraction | |
| Œil | | | |
| Muscle radial (iris) | $\alpha$ | Contraction (Mydriase) | |
| Muscle ciliaire | $\beta$ | Relaxation (accommodation négative) | |
| Effets métaboliques | | | |
| Lipides | $\beta$ | Libération des acides gras à partir du tissu adipeux | |
| Glucides | $\alpha$<br>$\beta$ | Glycogénolyse hépatique<br>Glycogénolyse musculaire | |

Au terme de ce bref rappel physiologique, deux notions essentielles sont à retenir :

1 - Le rôle très important que joue au niveau de l'appareil cardiovasculaire le système sympathique, que ce soit par son tonus ou surtout *par l'augmentation* de ce tonus dans certaines circonstances : on sait quel effet a sur le coeur la stimulation sympathique.

On sait que la stimulation physiologique du sympathique a pour cause le plus souvent l'effort, l'émotion, la colère, en fait toutes les sortes de *stress*.

Enfin, on connaît bien la responsabilité des efforts, du stress dans le déterminisme de la crise angineuse.

2 - Le sympathique agit au niveau du coeur par l'intermédiaire *uniquement* des récepteurs β qui ont là un effet excitateur.
On comprend donc l'intérêt d'une substance bloquant exclusivement les récepteurs β adrénergiques pour inhiber l'action du système sympathique sur le coeur.

*En résumé :* Théoriquement le propranolol préviendrait les crises d'angine de poitrine en abaissant

la consommation myocardique en oxygène, cela en supprimant l'effet excitateur du système sympathique sur le coeur, plus particulièrement sur la contractilité et le travail cardiaque interne. D'autre part le produit agit, comme nous le verrons sur le travail cardiaque externe du fait de la bradycardie induite.
L'étude expérimentale du propranolol chez le chien, l'homme normal et l'angineux a démontré la réalité de cette hypothèse.

# Effet cardio-vasculaire du *propranolol* sur l'homme normal au repos

cœur

| Paramètre | Effet du *propranolol* |
|---|---|
| Rythme | Ralentissement d'environ 15 % : 70 ⟶ 60/mn. |
| Conduction :<br>• auriculo-ventriculaire<br>• intraventriculaire | <br>Allongement de PR inférieur à 0,01 sec.<br>Aucune modification de la durée de QRST |
| Volume systolique | Inchangé |
| Débit cardiaque | Diminution d'environ 15 % correspondant au ralentissement du rythme |
| Travail cardiaque externe | Diminution d'environ 15 % |
| Consommation oxygénée myocardique | Diminution de 25 à 30 % |

vaisseaux

| | |
|---|---|
| Débit coronaire | Diminution directement superposable aux modifications de la consommation oxygénée |
| Résistances périphériques | Augmentées de façon modérée (environ 15 %) par disparition du tonus dilatateur $\beta$-sympathique sur les vaisseaux des muscles squelettiques |
| Tension artérielle | Pratiquement inchangée |

Remarques :

La tension artérielle n'est pas modifiée en raison de la variation concomitante du débit cardiaque, qui baisse, et des résistances périphériques, qui s'élèvent.

Le travail cardiaque externe baisse dans la même proportion que le débit cardiaque puisque la tension artérielle n'est pas modifiée.

La consommation d'oxygène par le cœur baisse d'environ deux fois plus que le travail cardiaque externe : il y a donc amélioration du rendement énergétique du cœur.

Cette amélioration du rendement énergétique du coeur paraît donc maintenant un fait acquis et c'est donc certainement le mécanisme d'action essentiel du propranolol dans l'angine de poitrine.
D'autres mécanismes ont été invoqués :

- une action cellulaire directe sur la consommation d'oxygène
- une augmentation du seuil de la perception sensorielle de la douleur angineuse (Cf. IMAO).

Aucune expérimentation, pour le moment, n'a pu confirmer ou infirmer ces hypothèses.

PHARMACOLOGIE DU PROPRANOLOL

Nous avons déjà envisagé dans les pages précédentes les effets du propranolol sur le coeur normal au repos, mais nous nous proposons ici de résumer la pharmacologie générale du produit.

1 - Le propranolol a une activité spécifique β bloquante à des doses de 0,1 mg/kg injectées par voie intraveineuse.
Des doses 10 fois supérieures font apparaître un effet direct non spécifique de la molécule.

- dépression de la fibre nerveuse (action

anesthésique locale)

- dépression de la fibre musculaire (action quinidine like)

Mais ces propriétés ne sont guère utilisables car elles nécessiteraient des doses beaucoup trop importantes exposant à des effets secondaires. Nous n'envisagerons donc dans toute notre étude que l'activité du propranolol aux doses β bloquantes.

Cet effet β bloquant est attesté par de très nombreux travaux, en particulier par ceux de Shanks : ce dernier a montré chez le chien que le produit :

- inhibe les effets chronotropes et inotropes de l'isoprénaline et de l'adrénaline
- inhibe la stimulation du ganglion stellaire
- inhibe l'action vasodilatatrice périphérique de l'isoprénaline.

Par ailleurs, cette action est pure et spécifique puisque :

- il ne possède pas d'activité sympathomimétique intrinsèque
- il n'a pas d'effet sur les récepteurs α
- il n'est pas vagolytique

Enfin, le Propranolol n'a pas d'action cancérigène chez la souris comme le pronéthalol, première drogueβ bloquante découverte.

2 - L'inhibition des β récepteurs est compétitive

En effet le produit *ne neutralise pas* les effets des drogues β mimétiques mais il les inhibe par *antagonisme compétitif*. Ceci est très important parce qu'il reste ainsi toujours la possibilité de "dépasser" cette inhibition en administrant des doses suffisantes d'un β mimétique (isoprénaline).

L'effet agoniste des catécholamines ou antagoniste du Propranolol dépend de la concentration respective de ces substances au niveau même des récepteurs ; Or il est évident que la quantité de catécholamine présente au niveau d'un récepteur est beaucoup moins importante s'il s'agit d'hormones introduites dans la circulation générale par sécrétion directe de la médullosurrénale que s'il s'agit de la sécrétion directe par une terminaison nerveuse en regard même du récepteur. Ce fait explique que les doses du Propranolol, injectées par voie intraveineuse, nécessaires pour inhiber les catécholamines dans la circulation générale et sur les terminaisons nerveuses

soient très différentes :

0,05 mg/kg pour les premières

0,2 mg/kg pour les secondes

Ce fait est confirmé par la clinique :

- une tachycardie sinusale "Neurotonique" est généralement ralentie par un demi comprimé 3 fois par jour de Propranolol.

- un rythme sinusal normal n'est ralenti que par des doses beaucoup plus importantes, de l'ordre de 6 comprimés par jour.

Effets généraux du Propranolol (en dehors de l'appareil cardiovasculaire)

1 - Bronches : Le Propranolol augmente les résistances bronchiques par libération du tonus vagal bronchoconstricteur.

2 - Tube digestif : Les α et β récepteurs ayant ici le même effet, l'action du Propranolol est difficile à mettre en évidence expérimentalement, sauf au niveau du colon où les β récepteurs sont en grande majorité.

3 - Les Sphincters : Le Propranolol est sans effet sur eux, les récepteurs β y étant peu ou pas représentés.

4 - Effets métaboliques : Le propranolol prévient l'augmentation des acides gras libres liée à l'effort ou au stress ;

Il n'a pas d'effet sur la glycémie normale mais peut inhiber les hyperglycémies adrénaliniques dans certains cas.
A l'inverse il inhibe la sécrétion d'insuline provoquée par la stimulation des béta récepteurs pancréatiques.

5 - Système nerveux central : Le Propranolol passe la barrière méningée. A forte dose (100 mg/kg) il a un effet dépresseur sur le système nerveux central.

Effet antiarythmique sur le coeur

Là n'étant pas notre sujet, nous exposerons brièvement ce problème :

Le Propanolol inhibe l'action du système sympathique sur les cellules myocardiques. De ce fait, son action antiarythmique découle essentiellement de la diminution de la vitesse de dépolarisation diastolique des cellules du tissu nodal. Cette action demeure dans les limites physiologiques.

Métabolisme du Propranolol

L'absorption digestive du produit est rapide . Son élimination est elle-même très rapide. Elle se fait par voie urinaire , moitié sous forme libre,

moitié sous forme glycuroconguguée. La demie vie du produit est de 40 à 80 minutes par voie intraveineuse, 2 heures par voie orale.

Toxicité et effets indésirables

Les doses toxiques du produit sont très supérieures aux doses efficaces : la LD 50 chez la souris est de l'ordre de 40 mg/kg par voie intraveineuse et de 500 mg/kg par voie orale ; ceci donne une très grande marge de sécurité puisque les doses utiles chez l'homme dépassent rarement 0,2 mg/kg par voie orale ce qui correspond chez un homme de 65 kg à *320 mg par 24 heures*. Les effets indésirables décrits sont généralement la conséquence de la grande efficacité du produit sur les récepteurs β.

1 - La réduction du débit cardiaque, habituellement très bien supportée, peut entraîner des troubles graves,

. chez les insuffisants cardiaques,

. chez les hypotendus,

. chez les sujets bradycardiques.

2 - Le Propranolol déprime la conduction auriculoventriculaire, ce qui ne se traduit habituellement que par un discret allongement de l'espace PR sur l'ECG mais en cas de trouble de

la conduction auriculoventriculaire, même du premier degré, l'usage de la drogue est contre-indiqué ou nécessite une surveillance rigoureuse dès le début du traitement.

3 - L'augmentation des résistances bronchiques peut entraîner chez les asthmatiques ou les insuffisants respiratoires une crise d'asthme, voire un véritable bronchospasme.

4 - Enfin la libération du tonus parasympathique du fait de l'inhibition sympathique peut avoir des effets néfastes, en particulier sur l'appareil digestif : une légère diarrhée est fréquemment induite. Elle cède généralement aux mucilages. Mais la présence d'un ulcère gastroduodénal est une contreindication formelle à l'utilisation du Propranolol, du fait de la possibilité d'hémorragie ou de perforation par libération de l'influence vagale néfaste.

Conséquences de ces propriétés pharmacologiques sur les modalités d'utilisation du Propranolol

1 - Son efficacité constante et majeure doit rendre très prudente son administration intraveineuse.

2 - Son métabolisme et son élimination rapide ont deux conséquences importantes.

a) Il n'y a pas de risque d'accumulation

b) La drogue doit être administrée de façon fractionnée et étalée dans la journée - quatre prises quotidiennes sont recommandées.

3 - Son action s'exerçant de façon compétitive, il est possible de lutter rapidement et efficacement contre ses effets néfastes ou contre un surdosage :

- L'Atropine, à la dose de 1 à 2 mg injectée par voie intraveineuse combat l'hypertonie parasympathique relative (bradycardie excessive par exemple).

- L'Isoprenaline (Isuprel), à la dose de 0,05 à 0,1 mg (1/4 à 1/2 ampoule) peut supprimer l'effet beta bloquant du propranolol.

4 - Rappelons enfin que le propranolol a certaines contre-indications ; les plus importantes sont l'insuffisance cardiaque, les troubles de la conduction auriculoventriculaire, l'asthme, l'ulcère gastroduodénal.

# CHAPITRE II

# NOTRE EXPERIENCE

## I - CHOIX DES MALADES

Nous avons limité notre étude aux cas d'Angor :

- cliniquement sévère
- de tous types : d'effort, de repos, mixte
- lié exclusivement ou de façon très prépondérante à une athérosclérose coronairienne certaine attestée par des données cliniques, biologiques, électrocardiographiques, et coronarographiques lorsque cela était possible.

Nous avons donc exclu les cas d'Angor dit fonctionnel lié à une insuffisance d'apport nutritif (insuffisance aortique, troubles du rythme, anémie, etc....) ou lié à une augmentation des besoins nutritifs myocardiques (HTA-Sténose aortique, etc....).

Cependant ces facteurs interviennent comme élément contingent ou aggravant dans de nombreux cas;

- insuffisance aortique minime dans 1 cas
- troubles du rythme cardiaque dans 1 cas

- hypertension artérielle dans 9 cas
- hypertrophie ventriculaire gauche modérée (1/4) dans 13 cas, plus importante dans 7 cas.

Sur 35 malades, 33 répondent exactement à ces critères, 2 seulement n'y correspondent pas exactement mais trouvent à notre avis leur place dans notre exposé pour les motifs suivants :

. le premier (27) est un homme ayant présenté de violentes et fréquentes douleurs thoraciques spontanées rappelant fort, cliniquement, l'angor spontané mais les différentes explorations, coronarographie comprise, n'ont pu mettre en évidence aucune lésion coronarienne. L'effet thérapeutique de l'Avlocardyl mérite, nous semble-t-il, d'être signalé cependant.

. le second (14) est une femme qui présente, certes, une atherosclérose généralisée et coronarienne mais il ne s'agit pas d'un angor cliniquement sévère.

L'observation a été retenue parce qu'elle illustre un cas d'mploi de l'Avlocardyl malgré un certain degré d'insuffisance cardiaque.

## II - METHODE DE TRAVAIL

L'Avlocardyl n'a été entrepris qu'après les autres moyens thérapeutiques habituels, c'est à dire après :

- mise au repos depuis plusieurs jours au moins
- traitement anticoagulant efficace
- médicaments "vasodilatateurs coronariens"

Ces thérapeutiques ont été maintenues pendant le traitement par Avlocardyl.

Le traitement a été entrepris presque toujours chez des malades hospitalisés. Les doses administrées ont été établies de la manière suivante : augmentation progressive de la dose jusqu'à disparition complète des crises angineuses ou bien jusqu'à ralentissement du rythme à 60/mn environ.

Par la suite les malades ont été revus pour la plupart à la consultation du service ; nous nous sommes efforcés ainsi de noter :

- l'évolution clinique générale, l'activité physique globale
- la fréquence des crises, par l'interrogatoire et par l'évaluation (toujours très difficle) du nombre de comprimés de trinitrine ou natirose consommés.
- la fréquence cardiaque

- la tension artérielle
- les effets secondaires essentiels
- l'évolution électrique

Pour des raisons techniques, nous n'étions pas en mesure d'utiliser des placebos ou de pratiquer des tests en double aveugle mais nous avons pu constater dans quelques cas l'effet d'un arrêt brutal du traitement, du fait du malade ou de son médecine traitant.

Nous avons tentéd'obtenir, et avec quelques succès, des renseignements concernant les malades qui avaient échappé depuis assez longtemps à notre consultation et qui ne pouvaient ou ne voulaient se déplacer ; nous avons procédé de 2 manières :

- correspondance avec le médecin traitant
- correspondance directe avec le malade

en lui adressant un questionnaire simple dont les réponses n'étaient représentées que par oui ou non, + ou -. Nous n'avons retenu de ces enquêtes que les faits établis avec certitude tels que :

- arrêt ou maintien de la thérapeutique
- amélioration nette et franche concernant la fréquence des crises et l'activité physique globale du malade

- décès du malade etc..

Nous avons enfin respecté, étant donné les circonstances, et sauf exception, les grandes contre-indications du médicament :

- insuffisance cardiaque patente
- bloc auriculoventriculaire supérieur au 1er degré
- asthme
- hypotension artérielle importante
- ulcus gastrocuodénal certain

Mais nous avons traité par l'avlocardy des malades hypo-systoliques ou dont l'insuffisance cardiaque était parfaitement contrôlée par les tonicardiaques ou les diurétiques. Ainsi, lorsque nous en signalons la présence dans notre exposé il s'agit d'une insuffisance cardiaque mineure ou parfaitement contrôlée, ou bien qui ne s'est manifestée qu'après la mise en oeuvre du traitement. La durée de l'expérience est très variable selon les cas. Elle va de quelques jours à 3 ans.

## III - LES MALADES

Dans un tableau nous avons rassemblé tous les éléments que nous avons recueillis concernant les antécédents, l'examen clinique, biologique, radiologique et qui caractérisent chaque malade au point de vue étiologique.

(Pour la clarté de notre exposé, et pour éviter des répétitions, nous avons reporté l'étude détaillée des observations au chapitre : Analyse des résultats).

Nos 35 observations se décomposent donc ainsi :

- 14 femmes et 21 hommes
- l'âge des malades va de 36 ans à 78 ans avec:
  - . 9 malades ayant de 36 à 55 ans
  - . 26 malades ayant de 56 à 78 ans
- 11 malades ont une hérédité vasculaire
- 11 malades sont de gros fumeurs
- 8 malades présentent un excès pondéral
- 5 malades sont diabétiques et 4 malades ont une hyperglycémie légère (1,25 à 1,45 g/l)
- 10 malades ont des chiffres anormalement élevés de lipides totaux (>8 g/l) ou du cholestérol ($\succ$ 2,50 g/l)
- 15 malades présentent une autre localisation

| | Sexe | Age | Hérédité + ou 0 | Tabagisme + ou 0 | Obésité + ou 0 | HTA + ou 0 | Infarctus préexistant + ou 0 | Cardiopathie associée | Intrication | Diabète | Lipides ⊥ ou ↗ | Urécémie | Autre maladie |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | M | 38 | + + | + + | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | L = 8,20 C = 2,55 | 73 | 0 |
| 2 | F | 57 | | 0 | | + | + | 0 | + tietze | 0 | | | légère I.rénale |
| 3 | F | 67 | 0 | 0 | | + | + | 0 | 0 | 0 | L = 8 C = 2,40 | | 0 |
| 4 | M | 58 | | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ⊥ | | 0 |
| 5 | M | 63 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | Artérite M.I. |
| 6 | F | 69 | + + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | Bronchite chronique |
| 7 | F | 55 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | cervicarthrose | 0 | ⊥ | | 0 |
| 8 | M | 50 | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | L = 9 C = 4 | 68 | 0 |
| 9 | F | 71 | 0 | 0 | | + | 0 | Maladie de l'oreillette | 0 | 0 | | | 0 |
| 10 | M | 58 | + | 0 | 0 | 0 | + | 0 | 0 ( Dyspepsie) | + | L=8,60 C=2,25 | | Ulcère gastrique? |
| 11 | M | 60 | + | + | 0 | 0 | + | 0 | 0 | 0 | ⊥ | | I.rénale |
| 12 | M | 52 | 0 | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ⊥ | | Bronchite chronique |
| 13 | M | 47 | 0 | + | 0 | 0 | + | 0 | PSH | 0 | ⊥ | 58 | 0 |
| 14 | F | 58 | | 0 | + | + | 0 | 0 | 0 | (1,39) | ⊥ | | 0 |
| 15 | M | 58 | 0 | 0 | 0 | + | 0 | IA mineure | arthrose cervicale | 0 | | 82 | Goutte. Syphilis. |
| 16 | M | 71 | 0 | + | 0 | + | 0 | 0 | 0 | + | | | 0 |
| 17 | M | 65 | 0 0 | + + | + | 0 | + | 0 | 0 | (1,40) | L = 9,10 C = 3,40 | | Adénome prostatique |
| 18 | M | 59 | 0 | 0 | + | + | 0 | 0 | 0 | + | | | 0 |
| 19 | M | 69 | 0 | | 0 | 0 | + | 0 | PSH arthrose cervicale | 0 | | | Mie de Dejerine-Sottas |
| 20 | F | 60 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Hernie Diaph. | 0 | L=7,70 C=3,45 | | 0 0 |
| 21 | F | 71 | + | 0 | 0 | 0 | + | | 0 | (1,38) | | | 0 |

| | Sexe | Age | Hérédité + ou 0 | Tabagisme + ou 0 | Obésité + ou 0 | HTA + ou 0 | Infarctus préexistant + ou 0 | Cardiopathie associée | Intrication | Diabète | Lipides ⊥ ou ↗ | Urécémie | Autre maladie |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 22 | F | 62 | + | 0 | 0 | 0 | + | 0 | 0 | 0 | L:9,20 C:3,40 | | 0 |
| 23 | M | 72 | | | 0 | 0 | + | 0 | 0 | (1,26) | ⊥ | | Ramol.t cérébral régressif |
| 24 | M | 60 | | | 0 | 0 | + | 0 | Hernie Diaph. transitoire asymptomatique | 0 | L=9,12 C=3,40 | | 0 |
| 25 | F | 65 | 0 | 0 | + | + | + | 0 | Dyspepsie | 0 | | | 0 |
| 26 | M | 70 | 0 | 0 | + | 0 | + | 0 | 0 | (1,35) | | | 0 |
| 27 | M | 36 | +++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ⊥ | 33,5 | 0 |
| 28 | M | 62 | 0 | + | + | + | 0 | 0 | 0 | + | ⊥ | 65 | 0 |
| 29 | F | 42 | +++ | ++ | 0 | 0 | + | 0 | 0 | 0 | L=10,80 C=3,70 | | Tuberculose pulm. et rénale |
| 30 | M | 49 | + | ++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ⊥ | | 0 |
| 31 | M | 62 | | | | 0 | + | IM | 0 | 0 | | 52 | Adénome prostate |
| 32 | F | 78 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | ⊥ | | Syndrome de Raynaud |
| 33 | F | 68 | + | 0 | + | | | 0 | 0 | 0 | L=11,20 C=3,45 | | 0 |
| 34 | M | 62 | 0 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | Dyspepsie | + | ⊥ | | Artérite M.I. |
| 35 | F (castration à 24 ans) | 39 | 0 | 0 | + | 0 | 0 | 0 | Arthrose dorsale | 0 | ⊥ | 45 | Dyspepsie post cholecystectomie |

⊥ : Normal L : Lipidestotaux C : Cholesterol total PSH : Périarthrite scapulo humérale

de la maladie vasculaire ou une autre atteinte pathologique

- 11 malades ont un angor intrigué
- 3 malades seulement ont une cardiopathie associée
    - . une insuffisance nitrale bien tolérée
    - . une maladie du sinus entraînant un trouble du rythme
    - . une insuffisance aortique minime
- 9 malades ont une hypertension artérielle indiscutable
- 15 malades enfin ont déjà présenté une nécrose myocardique

# IV - RESULTATS

A - RESULTAT GLOBAL

a - Influence de l'Avlocardyl sur la fréquence des crises en général et sur l'évolution électrocardiographique

b - Influence de l'Avlocardyl sur quelques paramètres cardiovasculaires

B - ANALYSE DES RESULTATS

a - Analyse des excellents et bons résultats

b - Analyse des mauvais résultats

c - Analyse des résulats en fonction :

. du terrain

. de divers paramètres cardiovasculaires

. du type de l'angor et de son ancienneté

C - INFLUENCE DE L'AVLOCARDYL SUR LE PRONOSTIC DE LA MALADIE CORONARIENNE

D - EFFETS INDESIRABLES

## A - RESULTAT GLOBAL

### a - Influence de l'avlocardyl sur la fréquence des crises en général

Tableau permettant une comparaison entre :

- Les paramètres les plus importants :

. Mode de début, ancienneté, type d'angor, Volume, valeur fonctionnelle du myocarde.

. Tension artérielle (H.T.A. ou non) , E.C.G.

. Données coronarographiques lorsqu'elles sont connues.

- L'évolution clinique sous traitement

- et l'évolution électrocardiographique générale(nous nous contentons ici de signaler l'amélioration,l'aggravation ou l'absence de changement dans l'ECG,l'analyse détaillée des ECG avant et après traitement étant abordée dans un autre chapitre).

| | Mode début Ancienneté | Nécrose preexis-tante + ou - | Type Angor | HTA + ou – | HVG Rx O.1.2. 3.4. | I.C. + ou – | ECG Anomalies d'origine ischiémique | Coronarographie |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1.N.Post 2.Spon-tané 4.mois | + | Mixte | – | 0 | – | séquelle N.Post. T, aplati en $V_5$-$V_6$ | |
| 2 | 1.N.Post 2. Effort 9.ans | + | Effort | + | 1 | – | I.L. sous endoc.Lat séquelle N.Post | |
| 3 | 1.NAS 2.Effort 4 ans | + | Mixte | + | 0 | – | Seq.N.Antérosep-tale IL sous endoc ant. et post. | |
| 4 | Effort 1 mois | – | Mixte | – | 0 | – | Applatissement de T Allongement QT dans toutes les dé-rivations | IVA : 1 thrombose total Circ : zones lacunaires CD : qq irrégularités |
| 5 | Spontané 1 mois | – | Spontané | – | 1 | – | I. sous epic.post. | |
| 6 | Spontané 1 an 1/2 | – | Mixte | – | 0 | – | I. sous epic.ant. étendue | |
| 7 | Spontané 2 ans | – | Mixte | – | 0 | – | I. sous endoc latérale | IVA: Arthérosclérose diffuse Circ : 1 sténose CD : Normale |
| 8 | Effort 1 an | – | Mixte | – | 1 | – | I. sous épic. étendue | IVA Moniliforme |
| 9 | Spontané 9 mois | – | Spontané | + | 1 | – | I. sous épic.apico latérale | |
| 10 | 1.N.Post 2.Spontané 2 ans | + | Spontané | – | 2 | – | I.sous épic.antéro septale | IVA : 1 thrombose totale Circ : Normale CG : sténose 50% à l'origine CD : Idem Moniliforme |
| 11 | 1.N.Post 2.Spontané 6 ans | + | Mixte | – | 1 | – | Seq N.Post IL sous épic antérieu-re | |

| Avant traitement | Evolution pendant et après traitement - De haut en bas -<br>- Nombre de comprimés avlocardyl par mois<br>- Rythme cardiaque de base<br>- Fréquence des crises par mois | | | | | | | | | | | | Evolution ECG (Amélioration Aggravation ou inchangé) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 15e jour | 2e mois | 4e m | 6e m | 8e m | 10e m | 14e m | 18e m | 22e | 26e | 30e | 34e | 38e | |
| TA 85/mn<br>E>90 | 2c 1/2<br>70<br>0 | | | | | | | | | | | | | Amélioré |
| 80/mn<br>>180 | 2c<br>65<br>1 | 2c<br>60<br>1/2 | 2c<br>0 | Stop avlocardyl (raison X)<br>reprise des crises | | | | | | | | | | Inchangé |
| 90/mn<br>90-120 | 2c 2c<br>60 70<br>0 30 | Décédé au 12ème jour (Collapsus) | | | | | | | | | | | | Inchangé |
| 60-70/mn<br>>120 | 4c 3c<br>50-60 60<br>0 | 4c<br>50-60<br>0 | 4c<br>60<br>0 | Opération Vinerberg.Stop avlocardyl. Pas de reprise des crises | | | | | | | | | | Aggravé |
| 80/mn<br>30 à 60 | 3c<br>55<br>0 | | | | | | | | | | | | | Amélioré |
| 100/mn<br>10-15 | 1c 1/2<br>70<br>2 | 1c 1/2<br>0 | 1c ½<br>75<br>0 | 1c ½ | 1c ½<br>70<br>0 | 0<br>1 | 1c ½<br>0 | 1c ½<br>0 | 1c ½<br>0 | | | | | Amélioré |
| 80/mn<br>90-120 | 3c<br>60<br>0 | 3c<br>1 | 3c<br>1 | 3c | 3c<br>60<br>1 | Opération Vineberg. Stop avlocardyl<br>Pas de reprise des crises. | | | | | | | | Amélioré |
| 70/mn<br>90-120 | LB46 puis Avlo 3c<br>60<br>0 | | | | | | | | | | | | | Inchangé |
| irrégulier<br>15 | 2c<br>40-60<br>0 | | | | | | | | | | | | | Inchangé |
| 60/mn<br>150-180 | 4c<br>60<br>60 | 4c<br>60<br>60 | 4c<br>60<br>150 | Opération Vineberg.Décédé de N. Antéroseptale + Collapsus. | | | | | | | | | | Inchangé |
| 30/mn<br>50-90 | 2c<br>60<br>0 | | | | | | | | | | | | | Amélioré |

| | Mode début Ancienneté | Nécrose préxistante | Type Angor | HTA + ou - | HVG (Rx) 0.1.2.3.4. | Insuf. card. + ou - | ECG Anomalies d'origine ischémique | Coronographie |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 12 | Effort 3 mois | - | Mixte | - | 0 | - | ECG normal au repos<br>En crise: IL sous endoc latérale | IVA Moniliforme<br>Circ 1 sténose 50%<br>CD Normale |
| 13 | I.Spontané 2.N.lat. hte<br>1 an 1/2 | + | Effort | - | 1 | - | Seq Necr lat Hte<br>Repol. normale par ailleurs | |
| 14 | Spontané 6 ans | - | Spontané | + | 1 | + | Tachy A. par FA.<br>Repol normale au repos<br>En crise : IL sous endoc postérolatérale | |
| 15 | Effort 6 mois | - | Spontané | + | 2,5 | + | FA<br>IL sous endoc ant. étendue | IVA, Circ } moniliformes<br>CD: sténose 50% 1e coude, moniliforme |
| 16 | Effort 2 ans | - | Mixte | + | 0 | - | I. sous épic Lat. | IVA, Circ, CD } monoliformes |
| 17 | I.N.Post lat<br>2.Spontané 8 ans | + | Mixte | - | 1 | - | IL sous endoc<br>$D_1 V_L V_4$<br>Seq N.Post lat. | |
| 18 | Spontané 1 an | - | Effort | + | 0 | -<br>- | ECG normal au repos<br>En crise: I.sous épic ant étendue | |
| 19 | 1.Effort<br>2.Ant Sept 14 ans | + | Spontané | - | 1 | - | Seq.N.Ant septale<br>T aplati dans ttes les dérivations | |
| 20 | Spontané 4 ans | - | Spontané | - | 1 | - | I.sous ep.post | |
| 21 | 1.Effort 2,Ant Sept 9 ans | + | Effort | - | 2 | + | I.L sous endoc Lat. | |
| 22 | 1.Effort 2.N Post 8 ans | + | Mixte | - | 1 | - | Seq.N.septale profonde<br>I.sous ep satellite de la necrose septale | |
| 23 | Effort 6 ans | - | Effort | - | 3 | + | Seq.N.sept profonde<br>IL sous epic anteroseptale | |

**Evolution pendant et après traitement - De haut en bas -**

- Nombre de comprimés avlocardyl par mois
- Rythme cardiaque de base
- Fréquence des crises par jour

| nt le<br>tement<br>avlocar-<br>l | 15ej | 2em | 4em | 6em | 8e | 10e | 14e | 18e | 22e | 26e | 30e | 34e | 38e | Evolution ECG (Amélioration Aggravation ou Inchangé) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| )-80/mn<br>) | 4c<br>70<br>60 | 4c<br>70<br>90 | 4c<br>70<br>360 | 0c<br>15 | 3c<br>60 | 3c<br>90 | 4c<br>15 | 4c<br>15 | 3c<br>15 | | | | | Aggravé |
| 0/mn<br>30 | 2c<br>70<br>15 | 3c<br>60<br>10-15 | 3c<br>60<br>3 | 3c<br>56<br>1 | 3c | 3c | 3c<br>58<br>0-1 | 3c<br>60<br>0-1 | 3c | 3c<br>60<br>0 | 3c | 3c<br>60<br>1-2 | | Amélioré |
| 50-200/mn<br>1 | 2c<br>60<br>0 | 2c<br>70<br>0 | 2c<br>70<br>0 | 2c<br>80<br>0 | | | | | | | | | | Amélioré |
| 00/mn<br>00 | 1c<br>100<br>60 | 1c<br>100<br>360 | 3c<br>100<br>30-60 | 3c | 3c<br>100<br>60 | Opération Vineberg. Décédé 23e j. (Accident des Anticoagulants). | | | | | | | | Inchangé |
| 0/mn<br>0 | 2c<br>70<br>30 | 2c<br>70<br>15 | 2c<br>70<br>15 | | | | | | Décédé (?) | | | | | Inchangé |
| 0-90/mn<br>00 | 6c<br>55-60<br>300 | 6c<br>60<br>0 | 6c<br>90 | 6c<br>90 | 6c<br>>180 | | | | | | | | | Inchangé |
| 0-80/mn<br>>60 | 1c<br>50<br>>60 | 1c<br>50<br>>60 | 3c<br>50<br>15 | 3c<br>50<br>4 | 3c<br>60<br>4 | 3c<br>60<br>4-8 | 3c | 3c<br>50<br>4-8 | | | | | | Aggravé |
| 0/mn<br>0-60 | 2c<br>70<br>0 | 2c<br>0 | 2c<br>1 | 2c<br>70<br>0 | stop (?)<br>70<br>0 | 0<br>70-80<br>2 | 0<br>>30 | 1 c½<br>>60 | 3c<br>60<br>>60 | stop<br>>60 | | | | Inchangé |
| 5/mn<br>60 | 1c½<br>85<br>30 | 2c<br>75<br>1 | 3c<br>70<br>0 | stop ( S douloureux digestif)<br>0 | | | | | | | | | | Amélioré |
| 0/mn<br>30 | 1c½<br>60<br>1-2 | 1c ½<br>1-2 | 1c½<br>1-2 | 1c½<br>60<br>2-4 | 2c<br><60<br>10-15 | 2c<br><15 | Décédé (?) | | | | | | | Inchangé |
| 0/mn<br>30 | 3c<br>80<br>15 | 3c<br>80<br>0 | 1c½<br>1 | 1c½<br>90<br>1 | | | | | | | | | | Amélioré |
| 0/mn<br>60 | 2c<br>60<br>1 | 2c | 2c | 2c<br>60<br>0 | | | Décédé (?) | | | | | | | Inchangé |

| | Mode début Ancienneté | Nécrose préexistante | Type Angor | HTA + ou - | HVG (Rx 0.1.2.3.4. | Insuf. card. + ou - | ECG Anomalies d'origine ischémique | Coronographie |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 24 | 1.N. Post<br>2.Effort<br>6 ans | + | Effort | - | 2 | - | Seq.N.Post<br>I.sous ep.Latérale | |
| 25 | Spontané<br>7 mois | - | Mixte | + | 1 | - | IL sous endoc ant.étendue | |
| 26 | 1.N.Ant Sept<br>2.Spontané<br>6 ans | + | Mixte | | 2 | + | 2 Necroses : Ant-sept et Post<br>I sous epic satellite de la N.Post.<br>Repol normale dans les autres dérivations | |
| 27 | Spontané<br>4 ans | | Spontané | - | 0 | - | Tr.diffus de la repolarisation | IVA un peu grêle<br>Coronaro normale par ailleurs |
| 28 | Mixte<br>3 mois | | Mixte | + | 1 | + | I.Apico latérale sous endoc | |
| 29 | 1.Effort<br>2.N.Ant Sept<br>6 ans | + | Mixte | | 0 | - | Seq N.septale profde et I sous epic satellite<br>Repol normale par ailleurs | Fut impossible |
| 30 | 1.Effort<br>2.N.Post<br>2 ans | + | Mixte | - | 0 | - | Seq N.Post et I.sous epic. satellite<br>q $V_6$ + T négatif en $V_5$-$V_6$ | |
| 31 | I.N.Ant Sept<br>2.Effort<br>9 ans | + | Effort | - | 2 | + | Seq probable N.Ant.<br>IL sous endoc latérale | |
| 32 | Effort<br>6 ans | | Mixte | - | 0 | - | I.sous endoc postérolat. | |
| 33 | Effort<br>11 ans | | Mixte | - | 0 | - | IL sous epic post<br>IL sous endoc de $V_2$ à $V_{10}$ ++ | |
| 34 | Effort<br>3 mois | | Effort | - | 0 | + | Repolarisation normale<br>Effort: IL sous endoc ant.étendue | |
| 35 | Spontané<br>2 mois | - | Spontané | - | 0 | - | Repolarisation sensiblement normale | IVA : 1sténose 80% à l'origine (revasc. par circ)<br>Circ: Normale<br>CD : grêle et irrégulière. |

**Evolution pendant et aprés le traitement - De haut en bas -**

- Nombre de comprimés avlocardyl par jour
- Rythme cardiaque de base
- Fréquence des crises par jour

| Avant le traitement par Avlocardyl | 15e j | 2e m | 4e | 6e | 8e | 10e | 14e | 18e | 22e | 26e | 30e | 34e | 38e | Evolution ECG (Amélioration Aggravation ou Inchangé) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 80/mn<br>120-150 | 3 c<br>65<br>0 | 3c<br>65<br>150 | Stop | | | | | | | 0<br>150-180 | | | | Inchangé |
| 90/mn<br>90 | 2 c<br>90<br>90 | Stop après 3 jours (IVG-Brûlures épigastriques)<br>Crises toujours aussi fréquentes | | | | | | | | | | | | Inchangé |
| 70/mn<br>120 | 3c<br>60<br>0 | | | | 3 c<br>60<br>0-1 | 2 c<br>65<br>0-1 | 2c<br>1 | 2 c<br>1 | 1c<br>1 | 1 c<br>1 | | | | Inchangé |
| 65/mn<br>90 | 2 c<br>60<br>2 | 2 c<br>60<br>2 | | | | | | | | | | | | Inchangé |
| 70/mn<br>30 | 2 c<br>BAV.<br>0 | 0<br>70<br>30-60 | 0<br><br>30 | 0<br><br>30 | 0<br><br>30 | 0<br><br>30 | 0<br><br>60 | 2<br>60<br>1-2 | 2<br>60<br>1-2 | 0<br>N.Post<br>0 | 0<br><br>30 | 2c<br>60<br>puis 60 | 2c | Stop<br>Aggravé |
| 80-90/mn<br>>90 | 3c<br>70-80<br>30 | 0<br>90<br>180 | 6c<br>70<br>15-30 | 3c<br>80<br>>60 | | | | | | | | | | Aggravé |
| 90/mn<br>120-240 | 2c<br>65<br>0 | 2c<br><br>0 | 2c<br>65<br>1 | | | | | | Décédé Infarctus | | | | | Amélioré |
| 75/mn<br>> 60 | 1c<br>80<br>0 | 0<br>OAP<br>60 | 3c<br>75<br>0 | 1 c<br>55<br>0 | | | | | | | | | | Inchangé |
| 70/mn<br>30 | 2c<br>70<br>4 | 3c<br>60<br>0 | 3c | 3c | stop(?) | 0 | 0 | 0 | 0)<br>rares | | | | | Inchangé |
| 85/mn<br>30-60 | 2c<br>65<br>0 | 2c<br><br>0 | 2c<br><br>0 | 2c<br><br>15 | 3c<br><br>15 | 3c | 3c<br>65<br>30 | 3c | 3c<br><br>30-60 | | | | | Amélioré |
| 90/mn | 2c<br>60<br>0 | 2c | 2c | 2c | 2c | 2c | 2c | 2c | 2c | 2c | 2c<br>55<br>10 | | | Inchangé |
| 75/mn<br>90-120 | 2c<br>70<br>90 | 2c<br>70<br>30 | 2c<br>70<br>20 | 3+4c<br>60<br>2 | 4c<br>65<br>1 | 4c<br>65<br>0 | 4c<br><br>1 | 4c<br>72<br>1 | 4c<br><br>1 | | | | | Aggravé |

Nécrose, I : Ischémie. L : Lésion, A.S. : Antéro-septal, IVA : Inter ventriculaire antérieure. CD : Coronaire droite ; Coronaire gauche, Circ : Circonflexe, IC : Insuffisance cardiaque.

RESULTAT GLOBAL

| | Immédiat | | | Final | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | B | M | E | B | M |
| 1 | + | | | | | |
| 2 | + | | | + | | |
| 3 | + | | | | | + |
| 4 | + | | | + | | |
| 5 | + | | | | | |
| 6 | | + | | + | | |
| 7 | + | | | + | | |
| 8 | + | | | | | |
| 9 | + | | | | | |
| 10 | | + | | | | + |
| 11 | + | | | | | |
| 12 | | | + | | | + |
| 13 | | + | | | + | |
| 14 | + | | | + | | |
| 15 | | + | | | | + |
| 16 | | + | | | + | |
| 17 | | + | | | | + |

| | Immédiat | | | Final | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | B | M | E | B | M |
| 18 | | | + | | + | |
| 19 | + | | | | | + |
| 20 | | + | | + | | |
| 21 | | + | | | | + |
| 22 | | + | | + | | |
| 23 | + | | | + | | |
| 24 | + | | | | | + |
| 25 | | | + | | | |
| 26 | + | | | + | | |
| 27 | + | | | + | | |
| 28 | + | | | | | + |
| 29 | | | + | | | + |
| 30 | + | | | + | | |
| 31 | + | | | + | | |
| 32 | | + | | + | | |
| 33 | + | | | | | + |
| 34 | + | | | | + | |
| 35 | | + | | + | | |

* Résultat global en ce qui concerne la fréquence des crises

Nous avons appelé :

- Excellent résultat (E) :

  Disparition totale ou de plus de 95 % des crises.

- Bon résultat (B) :

  Disparition de plus de 50 % des crises.

- Résultat insuffisant ou mauvais (M) :

  Echec insuffisant ou mauvais (M) : échec ou disparition de moins de 50 % des crises (ce qui nous paraît insuffisant en effet étant donné la sévérité clinique de l'angor chez la plupart de nos malades).

Etant donné le facteur psychique important qui intervient presque toujours nous avons renoncé à juger 1'efficacité du produit sur *l'intensité* des crises.

*En conclusion* : Résultats immédiats (15 premiers jours du traitement) :

- Excellents = 20 = 57 %
- Bons = 11 = 31 %
- Mauvais = 4 = 12 %

Résultats finaux (après au moins 2 mois de traitement) sur 29 malades :

- Excellents = 14 = 48 %
- Bons = 4 = 14 %

} 62 %

- Mauvais = 11 = 38 %

La dose moyenne utilisée dans les excellents ou bons résultats finaux est de : 100 mg/j.

* Comparaison de ces résultats avec ceux des autres travaux

(Bons résultats = disparition de + de 50% des crises)

RABKIN [47] Sur 16 malades - doses 200 mg/24 h (essai en double aveugle) = 10 bons résultats *62,5 %.*

GRANT [27] Sur 49 malades - doses 240 mg/j (essai en double aveugle) = 24 bons résultats : *49 %.*

MATHIVAT [40] Sur 60 malades (essai en double aveugle) = 31 excellents résultats (disparition complète ou quasi complète des crises : *51 %.*
= 17 effet notable : *28 %.*
Donc Bons résultats : *79 %.*
Les deux publications les plus récentes faisant état de traitement prolongé avec début de traitement au moins en double aveugle donnent les résultats suivants :

AMSTERDAM [3] Octobre 69 - sur 95 malades : dose moyenne 160 à 200 mg/j = 83 bons résultats = *86 %.*
H.J. ZEFT [69] Novembre 69 - sur 65 malades : doses supérieures à 160 mg/j = 37 bons résultats = *57 %.*

Nos résultats confirment donc ceux obtenus par les autres auteurs en ce qui concerne l'efficacité de l'avlocardyl sur la douleur angineuse.
Mais les doses du médicament qui ont permis d'obtenir ces résultats sont nettement inférieures dans notre étude. La dose quotidienne de 100 mg est même considérée comme insuffisante par beaucoup d'auteurs.

Cette différence peut cependant s'expliquer en partie lorsque on examine les différents protocoles d'étude employés :

1 - RABKIN [47], GRANT [27], ont fixé systématiquement la dose quotidienne pour tous leur malades à 200 ou 240 mg/24 h.
AMSTERDAM [3], ZEFT [69], utilisèrent des doses croissantes en fonction de la réponse du malade mais en fixant la dose d'attaque à :

- 160 mg/24 h, en 4 Prises pour ZEFT
- 120 mg/24 h, en 3 prises seulement, pour AMSTERDAM.

Pour notre part, nous avons utilisé une dose initiale de 40 mg/24 h en 4 prises et nous n'avons augmenté la posologie que progressivement de 20 ou 40 mg/24 h chaque fois. Nous avons ainsi toujours employé la dose minima utile.

2 - D'autre part, contrairement aux autres autres auteurs, nous avons toujours poursuivi chez nos malades le traitement entrepris antérieurement et qui était jusque là inefficace ou insuffisamment efficace. Chez tous nos malades l'avlocardyl a ainsi été associé à un traitement anticoagulant et à un dérivé nitré à action retard. L'action différente et synergique des dérivés nitrés et de l'avlocardyl

a peut-être permis d'abaisser la dose utile de ce dernier. En fait, comme nous le disions dans notre rappel théorique, les doses nécessaires d'avlocardyl sont très différentes selon que le malade a un tonus sympathique normal ou une hypertonie sympathique avec augmentation des catécholamines circulantes.

- Dans le premier cas la concentration sanguine du propranolol doit être importante si elle veut contrebalancer l'effet des catécholamines au niveau même des terminaisons nerveuses et des récepteurs.

- Dans le second cas des doses bien moindres de propanolol suffisent pour inhiber l'effet de ce seul excès de catécholamines et dans de nombreux cas cela peut suffire aussi pour calmer les douleurs angineuses chez les malades "neurotoniques"; or on sait que cet état est très fréquent chez les angineux.

* Evolution électrocardiographique

En ce qui conerne l'évolution électrocardiographique, nous notons :

11 cas ou l'ECG s'est amélioré

17 cas où l'ECG est resté inchangé

7 cas où l'ECG a évolué dans le sens d'une aggravation.

D'autre part, nous constatons que l'évolution électrique ne concorde généralement pas avec l'évolution clinique quelle que soit la durée de l'expérience thérapeutique.
Ces résultats s'accordent avec ceux des autres auteurs, et ils répondent d'ailleurs à ce que nous attendions logiquement en tenant compte du mode d'action du propranolol : en effet celui ci n'a théoriquement aucune action sur les lésions coronariennes et non seulement il n'augmente pas mais il réduit le débit coronarien ; dans ces conditions l'amélioration ou la disparition d'une ischémie chronique au niveau d'une zone myocardique peut bien entendu avoir lieu, soit spontanément soit, peut-être, sous l'effet des traitements anticoagulants et vasodilatateurs mais rien ne permet de penser que l'avlocardyl puisse y avoir une quelconque responsabilité.

b - Influence de l'avlocardyl sur quelques paramètres cardiovasculaires

1 - rythme cardiaque
2 - tension artérielle
3 - volume cardiaque
4 - valeur fonctionnelle myocardique
5 - Electrocardiogramme

1 - Rythme cardiaque

Le rythme cardiaque moyen avant traitement est de 82/mn. Le rythme cardiaque moyen sous traitement est de 67/mn. Donc ralentissement moyen de 15/mn. Dans toutes nos observations et lorsque l'état cardiaque du malade nous a permis d'utiliser le médicament à la dose que nous désirions, le ralentissement du rythme cardiaque a été un effet *constant*. *Tous* les résultats excellents ou bons se sont accompagnés d'un ralentissement cardiaque, soit immédiat, soit dans les 2 premiers mois du fait de l'augmentation de la posologie. Le rythme moyen des excellents résultats sous traitement est de 62/mn.

Les mauvais résultats immédiats s'accompagnent dans 3 cas sur 4 d'un ralentissement cardiaque nul (1 cas) ou faible (2 cas).

Les mauvais résultats à long terme ont été obtenus :

- dans 7 cas malgré un ralentissement cardiaque au dessous de 65/mn.
- dans 4 cas alors que le rythme cardiaque n'était que peu ou pas abaissé.

On peut donc penser que le ralentissement et le maintien du rythme cardiaque à 60/mn environ, s'il n'est pas la condition absolue de l'efficacité de l'avlocardyl, est, du moins, la preuve que la dose utile est à peu près atteinte.

2 - Tension artérielle

Chez les malades hospitalisés , nous avons constaté dans la plupart des cas un abaissement très léger des chiffres tensionnels systoliques et diastoliques de l'ordre de 1 à 2 mm de Hg sans trouble fonctionnel, mais lors des traitements ambulatoires nous n'avons jamais mis en évidence de modification constante de la tension artérielle. On peut donc conclure que l'avlocardyl n'a pas une action significative sur ce paramètre chez les sujets normotendus ou hypertendus.

3 - Volume ventriculaire gauche

Nous n'avons jamais noté de variations du volume cardiaque pendant toute notre étude.

4 - Valeur fonctionnelle du myocarde

Sur 35 malades :

- 26 n'avaient aucun signe de défaillance cardiaque avant le début du traitement et nous n'avons constaté chez eux aucun signe d'insuffisance ventriculaire gauche ou droite quelle que soit la dose du médicament ou l'effet de celui-ci sur leur maladie angineuse, ceci malgré, pour la plupart d'entre eux, une augmentation de l'activité physique du fait de la réduction nette de la

fréquence des crises d'angine de poitrine.

- 8 malades présentaient ou avaient présenté des manifestations fonctionnelles ou des signes physiques de défaillance myocardique.

. Chez deux d'entre eux (15-34), il ne s'agissait que d'une légère dyspnée d'effort. Il n'y a eu aucune aggravation et aucun traitement tonicardiaque n'a été nécessaire.

. 4 de ces 8 malades (14-21-26-28) accusaient une dyspnée d'effort accompagnée de râles sous crépitants aux bases pulmonaires.
A l'avlocardyl fut alors associé un traitement digitalique ; il n'y eut aucun incident et l'insuffisance cardiaque resta parfaitement contrôlée avec des doxes de l'ordre de XXX gouttes de digitaline par semaine.

. Un malade (23) avait une insuffisance cardiaque plus avancée et avait présenté un épisode d'insuffisance cardiaque congestive avec insuffisance tricuspidienne fonctionnelle.
Dans ce cas, nous n'avons entrepris le traitement par l'avlocardyl que après avoir constaté la disparition de tout signe d'insuffisance cardiaque sous digitaline (L gouttes/semaine) et diurétiques (édecrine-lasilix).
L'avlocardyl a été très bien supporté mais le malade est décédé "subitement" après 8 mois de traitement.

. Enfin, un malade (31) présentait une insuffisance ventriculaire gauche se manifestant essentiellement sur le mode paroxystique (4 OAP en 6 mois). L'instauration du traitement par avlocardyl associé à un traitement tonicardiaque fut suivie d'un nouvel OAP au 4e jour du traitement. Mais celui-ci fut repris prudemment secondairement sansincident sans que nous ayions augmenté la posologie du traitement tonicardiaque (2 comp/jour de digoxine).

- Chez une seule malade (25), alors que rien ne permettait de suspecter l'existence d'une insuffisance cardiaque, le traitement par l'avlocardyl fut suivi dès le second jour à la dose de 80 mg/24 h de l'apparition d'une dyspnée légère au repos. L'absence de signe d'insuffisance respiratoire et l'apparition de râles sous crépitants aux bases pulmonaires indiquait qu'il s'agissait d'une IVG. Celle-ci ne réagit pas au traitement tonicardiaque (cedilanide IV - I ampoule par jour) et du fait de l'aggravation de la dyspnée et de la stase pulmonaire le traitement dutêtre stoppé. Tout signe d'insuffisance cardiaque disparut rapidement. La malade revue 3 mois plus tard n'accuse toujours aucun signe d'insuffisance cardiaque alors qu'elle ne suit aucun traitement tonicardiaque.

Il semble donc bien que dans ce cas l'avlocardyl

ait une responsabilité dans la décompensation cardiaque.

*En résumé* :

- 1 seule fois la défaillance cardiaque a imposé un arrêt définitif du traitement (25).

- 1 fois un incident grave a imposé un arrêt momentané du traitement (31).

- Dans tous les cas l'association digitale-avlocardyl a été parfaitement compatible. Il nous faut bien entendu rappeler que sauf exception (23-31) nous avons respecté les grandes contre-indications de l'avlocardyl, en particulier l'insuffisance cardiaque et le Bloc auriculo-ventriculaire.

Les résultats obtenus nous permettent toutefois de penser qu'une hyposystolie ventriculaire gauche, à condition qu'elle soit parfaitement controlée par un traitement tonicardiaque, ne représente pas une contre-indication absolue à l'emploi de l'avlocardyl. Bien sûr, au début du traitement, une surveillance rigoureuse s'impose et il est donc préférable peut-être que le malade soit hospitalisé.

5 - Electrocardiogramme

Tableau comparatif des ECG avant et en cours de traitement:

| | DERNIER ECG AVANT TRAITEMENT | DERNIER ECG EN COURS DE TRAITEMENT |
|---|---|---|
| 1 | Sinusal . PR 0,16 - AQRS + 30°_DI en $V_1$ : 0,03, en $V_6$ : 0,02 $RV_5$ ; 10 mm<br>Seq Nécrose. Post; Repol: Ondes T aplaties en $V_5$ - $V_6$ | Sinusal - PR 0,17 - AQRS + 30°. DI en $V_1$ : 0,03, en $V_6$ : 0,02 - $RV_5$ : 12 mm.<br>Légère amélioration de la repolarisation en $V_5$ - $V_6$. |
| 2 | Sinusal - PR 0,20 - AQRS O°<br>DI en $V_1$ : 0,03, en $V_6$ : 0,05 $RV_6$ ; 25 mm<br>Seq. Nécrose. Post.<br>IL sous endoc. lat. Repol. | Sinusal - PR 0,20 - AQRS 0<br>DI en $V_1$ : 0,02, en $V_6$ : 0,05 $RV_6$ : 25 mm<br>Séquelle Nécrose post. Repol ; Idem |
| 3 | Sinusal - PR 0,14 - AQRS + 30°<br>DI en $V_1$ : 0,03 en $V_5$ : 0,04 $RV_6$ ; 10 mm<br>Seq Nécrose As S. Repol: IL sous endoc ant et post. | (Décédé 12e jour . Surveillance monitorisée. Pas d'enregistrement retrouvé) |
| 4 | Sinusal . PR 0,21 - AQRS + 30°<br>DI en $V_1$ : 0ç02, en $V_6$ : 0,04 . $RV_6$ : / 6 mm<br>Repol : Allongement QT en T plat dans toutes les dérivations. | Sinusal - PR 0,22 - AQRS + 30°<br>DI en $V_1$ : 0,02, en $V_6$ : 0,03 $RV_6$ : 6 mm<br>Repol: Grande I sous epic ant. étendue |
| 5 | Sinusal . PR 0,12 - AQRS + 15°<br>DI en $V_1$ : 0,02 , en $V_6$ : 0,04 . $RV_5$ ; 16 mm<br>Repol légère I sous epic post. | Sinusal . PR 0,12 . AQRS 0°<br>DI en $V_1$ : 0,01 en $V_6$ : 0,03_ $RV_5$ : 14 mm<br>Repol : idem |
| 6 | Sinusal . PR 0,13 . AQRS + 60°<br>DI en $V_1$ : 0,02 , en $V_6$ : 0,04 . $RV_5$ : 16 mm<br>Repol; Discrete I. sous epic ant. étendue | Sinusal . PR 0,14 . AQRS + 70°<br>DI en $V_1$ : 0,02 , en $V_6$ : 0,04 . $RV_5$ : 22 mm<br>Repol : sensiblement normale. |
| 7 | Sinusal . PR 0,16 . AQRS - 30°<br>DI en $V_1$ : 0,02 en $V_6$ : 0,06 Durée QRS: 0,13<br>BBG<br>Repol: I . sous endoc laterale (BBG + T positif) | Sinusal . PR 0,18 . AQRS - 30°<br>DI en $V_1$ : 0,02 en $V_6$ : 0,06 QRS : 0,13<br>BBG<br>Diminution des signes d'I : latérale. |
| 9 | Arythmie : Alternance rythme sinusal et nodal<br>AQRS + 50° DI en $V_1$ : 0,02 , en $V_6$ : 0,03.<br>$RV_5$ : 45 mm + sous deniv ST et T négatif<br>: HVG avec sinch. systolique VG<br>Repol : I. sous epic. apicale , et latérale(? ) | Bradycardie sinusale à 50 - PR 0,18 - AQRS + 50°<br>DI en $V_1$ : 0,02 en $V_6$ : 0,03 $RV_5$ : 43 m<br>HVG , surcharge systolique VG<br>Repol : I. sous epic apicale inchangée |
| 11 | Sinusal . PR 0,14 . AQRS + 90° DI en $V_1$ : 0,01 en $V_6$ : 0,04 $RV_6$ : 22 mm<br>Seq . Nécrose Post . Repol: IL sous epic ant. | Sinusal . PR 0,16 . AQRS + 90°<br>$D_1$ en $V_1$ : 0,02 en $V_6$ : 0,04 $RV_6$ : 20 mm<br>Repol : idem |
| 12 | Sinusal - PR 0,14 - AQRS + 60°<br>DI en $V_1$ : 0,02 , en $V_6$ : 0,04 - $RV_6$ : 11 mm<br>Seq. Nécrose. Post - Repol : normale. | Sinusal . PR 0,14 . AQRS + 30°<br>$D_1$ en $V_1$ : 0,02 en $V_6$ : 0,04 - $RV_6$ : 12 mm<br>Repol : I. sous endoc latérale. |
| 13 | Sinusal - PR 0,14 - AQRS + 30°<br>DI en $V_1$ : 0ç01 , en $V_6$ : 0ç03 - $RV_5$ : 10 mm | Sinusal - PR 0,16 - AQRS + 40°<br>DI en $V_1$ : 0,02 en $V_6$ : 0,02 - $RV_6$ : 11 mm |

| | DERNIER ECG AVANT TRAITEMENT | DERNIER ECG EN COURS DE TRAITEMENT |
|---|---|---|
| 4 | Tachyarythmie par FA (150 - 200) - AQRS + 45° - DI en $V_1$ : 0,01 , en $V_6$ : 0,03 - $RV_6$ : 7 mm<br>Repol : impregnation digitalique et IL sous endoc. post.Lat. | Sinusal - PR 0,14 - AQRS + 30°<br>DI en $V_1$ : 0,01 en $V_6$ : 0,03 - $RV_5$ :7mm<br>Repolarisation normale. |
| 5 | FA. AQRS + 90° DI en $V_1$ : 0,01 , en $V_6$ : 0,05 - $RV_6$ : 32 mm -<br>HVG et BIBG .<br>Repol : IL sous endoc ant étendue . | FA - AQRS + 90° DI en $V_1$ : 0,01 ,<br>en $V_6$ : 0,05 - $RV_6$ : 31 mm -<br>HVG et BIBG -<br>Repol : Idem . |
| 16 | Sinusal - PR 0,18 - AQRS + 20°<br>DI en $V_1$ : 0,02 en $V_6$ :0,02 - $RV_6$ :18 mm<br>Repol : I . sous épic latérale. | Sinusal - PR 0,18 - AQRS + 15°<br>DI en $V_1$ ; 0,01 en $V_6$ : 0,02 $RV_6$ : 19 mm<br>Repol : Idem |
| 17 | Sinusal - PR 0,13 - AQRS 0°<br>DI en $V_1$ : 0,02 en $V_6$ : 0,05<br>$RV_6$ : 8 mm , Sequelle Nécrose Post.<br>BIBG (QRS : 0,12)<br>Repol : IL sous endoc apico latérale | Sinusal - PR 0,15 - AQRS − 10°<br>DI en $V_1$ : 0,01 en $V_6$ : 0,06 QRS : 0,12<br>Seq, Nécrose post . lat. BIBG<br>Repol : I. sous épic. apicolatérale. |
| 18 | Sinusal - PR 0,19 - AQRS + 30°<br>DI en $V_1$ : 0,02 , en $V_6$ : 0,03 -<br>$RV_6$ : 20 mm<br>Repolarisation normale | Sinusal - PR 0,18 - AQRS + 40°<br>DI en $V_1$ : 0,02 en $V_6$ : 0,04 - $RV_6$ : 24 mm<br>Repol : Légére sus dénivellation ST en $V_4$ $V_5$ $V_6$ - |
| 19 | Sinusal - PR 0,18 - AQRS + 30°<br>DI en $V_1$ ? , en $V_6$ : 0,04 - $RV_5$ :16 mm<br>Séquelle nécrose AS<br>Repol : ondes T appplaties dans toutes les dérivations. | Sinusal - PR 0,18 - AQRS : 0°<br>DI en $V_1$ ? , en $V_6$ : 0,03 - $RV_5$ :15 mm<br>Séquelle nécrose AS<br>Repol : Légére amélioration. |
| 20 | Sinusal - PR 0,12 - AQRS + 30°<br>DI en $V_1$ : 0,01 , en $V_6$ : 0,04 - $RV_6$ :10 mm<br>Repol : I. sous epic post | Sinusal - PR 0,12 - AQRS + 30°<br>DI en $V_1$ : 0,01, en $V_6$ : 0,03 - $RV_6$ : 8 mm<br>Repol : idem |
| 21 | Pas d'ECG avant traitement (traitement entrepris avant l'hospitalisatio n) | Sinusal - PR 0,24 - AQRS − 80°<br>DI en $V_1$ : 0,05 en $V_6$ : 0,03 QRS:0,14<br>BAV 1er degré - Axe G ++ - BBD<br>Seq, probable Nécrose AS<br>Repol : IL sous endoc apicale. |
| 22 | Sinusal - PR 0,12 - AQRS + 30°<br>DI en $V_1$ : 0,02 , en $V_6$ : 0,04 $RV_6$ : 10 mm<br>Séquelle Nécrose sept. profonde<br>Repol : I. sous epic post et ant. satellite | Sinusal - PR 0,12 - AQRS + 30°<br>DI en $V_1$ : 0,02 , en $V_6$ : 0,04 - $RV_6$ :10 mm<br>Séquelle Nécrose sept profonde<br>Repol : Amélioration en dérivation AS. |

| | DERNIER ECG AVANT TRAITEMENT | DERNIER ECG EN COURS DE TRAITEMENT |
|---|---|---|
| 23 | Sinusal - PR 0,20 - AQRS + 10°<br>DI en $V_1$ : 0,01 , en $V_6$ : 0,04 -<br>QRS 0,11 - $RV_6$ : 10 mm<br>BIBG - Séquelle Nécrose post et AS<br>Repol : IL sous epic AS. | Sinusal - PR 0.20 - AQRS + 15°<br>DI en $V_1$ : 0,01 , en $V_6$ : 0,04 -<br>QRS 0,10 - $RV_6$ : 12 mm<br>BIBG - Seq, Nécrose post et AS<br>Repol : Idem |
| 24 | Sinusal - PR 0,18 - AQRS + 30°<br>DI en $V_1$ : 0,01 en $V_6$ : 0,04<br>QRS 0,10 - $RV_5$ : 32 mm<br>HVG BIBG - Séquelle Nécrose post.<br>Repol : I. sous epic latérale probable. | Sinusal - PR 0,18 - AQRS + 30°<br>DI en $V_1$ : 0.01 en $V_6$ : 0,04 -<br>QRS 0,09 - $RV_5$ : 34 mm - HVG - BIBG<br>Seq. Nécrose post - Repol. Idem |
| 26 | Sinusal - PR 0,18 - AQRS + 60°<br>DI en $V_1$ : 0,07 en $V_6$ : 0,03 - $RV_6$ :10mm<br>BBD intermittent . Séquelle Nécrose post<br>et AS<br>Repol : I sous epic post | Sinusal - PR 0,19 - AQRS + 90°<br>DI en $V_1$ : 0,08 en $V_6$ : 0,03 - $RV_6$ :11mm<br>BBD constant. Seq Necrose post et AS.<br>Repol : Idem |
| 27 | Sinusal : PR 0,14 - AQRS + 50°<br>DI en $V_1$ : 0,02 , en $V_6$ 0,03 - $RV_6$ :10 mm<br>Repol : ST sus denivelé de 1 mm en $D_2 D_3$<br>T p lat en $D_1$ , inversé en $V_L$, plat en $V_{4\text{-}5\text{-}6}$ | Sinusal - PR 0,16 - AQRS + 30°<br>DI en $V_1$ : 0,02 en $V_6$ : 0,02 - $RV_6$ :10mm<br>Repol : T applati dans toutes les derivations. |
| 29 | Sinusal - PR 0,18 - AQRS + 90°<br>DI en $V_1$ : 0,07 , en $V_6$ : 0,04 - $RV_6$ :10 mm<br>BBD. Sequelle Nécrose profonde septale<br>Repol : I sous epic satellite de la Nécrose,<br>Normale par ailleurs. | Sinusal - PR 0,18 - AQRS + 90°<br>DI en $V_1$ : 0,08 , en $V_6$ : 0.03 - $RV_6$ :10 mm<br>BBD. Séquelle nécrose septale profonde<br>Repol : I. sous epic latérale. |
| 28 | Sinusal - PR 0,18 - AQRS + 20°<br>DI en $V_1$ : 0,02 , en $V_6$ : 0,02 - $RV_5$ :23 mm<br>Repol : I. sous endoc apicolatérale. | Sinusal - PR 0,19 - AQRS + 30°<br>DI en $V_1$ : 0,02 en $V_6$ : 0,03 - $RV_5$ : 25 mm<br>Séquelle Nécrose Post.<br>Repol : I. sous endoc. apicolatérale. |
| 30 | Sinusal - PR 0,16 - AQRS 0°<br>DI en $V_1$ : 0,02 en $V_6$ : 0,05 $RV_6$ :10mm<br>(BIBG?).<br>Séquelle Nécrose post.<br>Repol. I. sous epicardique posterolatérale. | Sinusal. PR 0,17 - AQRS 0°<br>DI en $V_1$ : 0,02 en $V_6$ : 0,03 -<br>$RV_6$ : 9 mm (pas de BIBG).<br>Diminution des signes de Nécrose post.<br>Repol : ondes T appplaties en $V_2$ - $V_3$ - $V_4$. |
| 31 | Sinusal - PR 0,14 - AQRS -30°<br>DI en $V_1$ ? , en $V_6$ : 0,07 - QRS 0,12 -<br>$RV_5$ : 32 mm. BBG - HVG - Séquelle Nécrose AS<br>Repol : I ou IL sous endoc latérale (? ) | Sinusal - PR 0,15 - AQRS -30°<br>DI en $V_1$ : 0,01 en $V_6$ : 0,07 - QRS0,13 -<br>$RV_5$ : 30 mm. BBG - HVG -<br>Nécrose AS - Repol : I.sous endoc latérale |
| 32 | Sinusal - PR 0,20 - AQRS + 30°<br>DI en $V_1$ : 0,02 , en $V_6$ : 0,03 - $RV_6$ : 10 mm<br>Repol : I. sous endoc posterolatérale. | Sinusal - PR 0,20 - AQRS + 20°<br>DI en $V_1$ : 0,02 , en $V_6$ : 0,03 - $RV_6$ :10 mm<br>Repol : idem. |

| DERNIER ECG AVANT TRAITEMENT | DERNIER ECG EN COURS DE TRAITEMENT |
|---|---|
| Sinusal : - PR 0,20 - AQRS + 40°<br>DI en $V_1$ :0,02 , en $V_6$ : 0,03 - $RV_5$ : 12 mm<br>Repol : IL sous epic post<br>IL sous endoc de $V_2$ à $V_{10}$ + + | Sinusal - PR 0,20 - AQRS + 10°<br>DI en $V_1$ : 0,01 en $V_6$ : 0,02 - $RV_5$:12mm<br>Repol : I sous epic post |
| Sinusal - PR 0,12 . AQRS + 60°<br>DI en $V_1$ : 0,01 en $V_6$ : 0,02 - $RV_5$:30 mm<br>Repol : Normale | Sinusal - PR 0,13 - AQRS + 60°<br>DI en $V_1$ : 0,01 , en $V_6$ : 0,02 - $RV_5$:30mm<br>HVG (? ) (INdice de Sokolow Lyon : 47 mm)<br>Repol : discrète IL sous endoc . postérolat. |
| Sinusal - PR 0,14 - AQRS 0°<br>DI en $V_1$ : 0,02 en $V_6$ : 0,02 - $RV_6$:14mm<br>Repol : sensiblement normale. | Sinusal - PR 0,14 - AQRS + 30°<br>DI en $V_1$ : 0,02 en $V_6$ : 0,02 - $RV_6$: 14 mm<br>Repol : I. sous epic ant. étendue. |

I : Ischémie - L : Lésion - AS : Antero-septal - DI : Déflexion intrinsécoïde.

De cette comparaison entre les électrocardiogramme avant et pendant le traitement par avlocardyl, nous tirons les enseignements suivants :

- le rythme sinusal n'a jamais été perturbé sous l'effet du traitement. Au contraire, dans un cas, (14), l'association avlocardyl-digitale a permis la réduction d'une fibriliation auriculaire.

- L'espace PR s'est allongé dans un assez grand nombre de cas (13 malades), de 1/100 à 2/100 de seconde, mais si l'on tient compte du ralentissement du rythme cardiaque, cet allongement du PR n'a pas réellement de signification.

Chez un malade (21) on note, sous traitement, un

espace PR à 0,24 seconde, stable pendant toute la durée du traitement, malheureusement nous n'avons pas d'ECG préalable qui nous permette de dire si ce bloc auriculoventriculaire du premier degré était déjà présent ou a été induit par le traitement. Le malade (28) qui a présenté en début de traitement un épisode de bloc auriculoventriculaire du second degré (sous la forme de périodes de Luciani-Wenckebach) avait avant et après cet épisode un espace PR à 0,18 seconde, invariable.

Au total, l'allongement de la conduite auriculoventriculaire qui se produit fréquemment reste le plus souvent très modéré et s'explique en grande partie par le seul ralentissement de la fréquence cardiaque. Le seul accident de bloc auriculoventriculaire que nous rapportons était imprévisible et n'a été précédé d'aucun signe électrocardiographique.

- La conduction intraventriculaire : Qu'il existe ou non, avant traitement un trouble de la dépolarisation ventriculaire, celle ci n'a jamais été influencée par l'avlocardyl. Ainsi un bloc de branche droit ou gauche, incomplet ou complet, ne constitue pas une contre-indication au traitement par l'avlocardyl.

- La repolarisation : Nous n'avons mis en évidence aucun trouble de la rpolarisation qui puisse être mis sur le compte de l'avlocardyl.

L'amélioration, l'aggravation ou l'invariabilité des troubles de la repolarisation semblent n'être liés qu'à l'évolution de l'ischémie myocardique elle-même (ce problème a été déjà envisagé).

B - ANALYSE DES RESULTATS

a - Excellents et bons résultats

Observation n° 1 : Homme jeune, 38 ans - lourde hérédité vasculaire - tabagisme - hyperlipémie - Angor mixte succédant à une nécrose postérodiaphragmatique inaugurale. Plus de 3 crises par jour.
ECG peu démonstratif

Disparition complète des crises *à la dose de 100 mg/l.*
L'évolution ultérieure n'est malheureusement pas connue ; le malade n'a pas été revu après sa sortie. *Recul 15 j.*

Observation n° 2 : Femme de 57 ans - 1 nécrose postérodiaphragmatique a inauguré la malade.

. Angor d'effort invalidant , plus de 6 crises par jour au moindre effort.
. ECG : IL sous endorcardiaque latérale.

1 seule crise pendant les 3 premières semaines du traitement. *Dose 80 mg/jour.*

Cet effet a persisté pendant toute la durée du traitement. L'avlocardyl a été stoppé par le médecin traitant pour une raison qui ne nous est pas connue ; cet arrêt a été suivi aussitôt d'une reprise des crises angineuses.
*Recul 4 mois.*

Observation n° 4 : Homme de 58 ans - lésions coronariennes sévères confirmées par coronographie.

- Angor de survenue récente (1 mois) du type mixte
- plus de 4 crises par jour
- ECG : troubles diffus de la repolarisation

Disparition progressive des crises obtenues à *la dose de 160 mg/j*. Le traitement a été stoppé au bout de 4 mois, le malade a alors subi une intervention de Vineberg dont le résultat fut excellent = l'avlocardyl n'a pas dû être repris après l'intervention.
*Recul 4 mois.*

Observation n° 5 : Homme de 63 ans.

- Angor spontané récent (1 mois)
- 1 à 2 crises par jour prolongées cédant mal à la trinitrine.
- ECG : légère ischémie sous épicardique postérieure.

Disparition des crises à la dose de *120 mg/j*.

Le malade n'a jamais été revu après sa sortie du service.
*Recul 15 jours.*

Observation n° 6 : Femme de 68 ans - Angor mixte depuis 1 ans avec augmentation récente de la fréquence et de la durée des crises.

. Tendance tachycardique
. ECG : I sous épic antérieure étendue (discrète)

Avec une dose modeste (*60 mg/j*), disparition des crises spontanées. Persistance de rares crises pour efforts inhabituels.
A noter : 1 crise spontanée dans la journée suivant 1 arrêt thérapeutique.
*Recul 20 mois.*

Observation n° 7 : Femme de 56 ans. Athérosclérose coronarienne sévère vérifiée par coronarographie

. Angor mixte invalidant 3 à 4 crises par jour au moins.
. ECG : bloc de branche gauche - ischémie sous endocardique latérale.

Disparition quasi totale des crises à la dose de *120 mg/j*.
Opération de Vineberg au bout de 8 mois de traitement avec très bon résultat. L'avlocardyl n'a pas dû être repris.
*Recul 8 mois.*

Observation n° 8 : Homme de 50 ans - lourde hérédité , tabagisme, hyperlipémie.

. état de mal angineux sévère.

Disparition des crises sous L B46 - Le résultat se maintient sous avlocardyl à la *dose de 120 mg/j.*
Le malade n'a pas été revu après sa sortie du service.
*Recul 15 jours.*

Observation n° 9 : Femme de 72 ans - athérosclérose généralisée.

. Angor de decubitus associé à des troubles du rythme induits par une maladie du sinus. 1 crise prolongée toutes les nuits ou presque.

Aucune crise angineuse sous avlocardyl à la *dose de 80 mg/j.*
Disparition des troubles du rythme.
La malade n'a pas été revue après sa sortie du service.
*Recul 15 jours.*

Observation n° 11 : Homme de 60 ans - Une nécrose postérodiaphragmatique.

. Angor mixte
. 2 à 3 crises par jour
. ECG = ischémie lésion sous épicardique antérieure.

Disparition des crises avec *une dose de 80 mg/j.*

Le malade n'a pas été revu après sa sortie du service.
*Recul moins de 15 jours.*

Observation n° 13 : Homme jeune 44 ans. Ancien sportif. A fait une nécrose latérale haute après un état de mal angineux très sévère et rebelle à toute thérapeutique (sauf β inhibiteurs).

. Angor d'effort sequellaire intriqué avec douleurs digestives.
Au moins une crise par jour, post prandiale presque toujours.
. ECG normal en dehors des séquelles de nécrose discrètes.

Disparition quasi totale des crises à la *dose de 120 mg/j.*
Le malade fait même du sport (ski).
*Recul 33 mois.*

Observation n° 14 : Femme de 58 ans ; athérosclérose certaine.

. Angor spontané - crises rares mais sévères et de longue durée. Tendance à l'insuffisance cardiaque, traitée par digitalique et diurétique.
. ECG : surcharge VG et ischiémie-lésion sous endocardique postéolatérale.

*Dose d'avlocardyl : 80 mg/j.*
Aucune crise depuis le début du traitement.
Etant donné la rareté des crises on ne peut juger, du fait du recul insuffisant, l'efficacité du traitement sur les crises.
Mais aucune aggravation de l'insuffisance cardiaque.
*Recul 6 mois.*

Observation n° 16 : Homme de 71 ans,Athérosclérose coronarienne sévère, attestée par coronographie.

. Angor mixte
  Deux crises par jour au moins
. ECG : ischémie sous épicardique latérale

Traitement ambulatoire uniquement - *Dose 80 mg/j.*
Effet indiscutable pendant les 3 mois où le malade a été suivi à la consultation = une crise tous les 2 jours maximum. Diminution nette de l'intensité des douleurs.
Le malade est décédé un an et demi après le début du traitement.
*Recul 3 mois*

Observation n° 18 : Homme de 59 ans, Obésité, diabète Athérosclérose généralisée.

. HVG 2/4, tendance hypertensive
. Angor d'effort typique
  Plus de 2 crises par jour

. ECG normal au repos, En crise : ischémie sous épicardique antérieure.

*Dose de 40 mg/j = inefficacité* malgré ralentissement du rythme à 50/mn

*Dose de 120mg/j =* efficacité nette, 1 crise par semaine environ

*Recul = 16 mois.*

Observation n° 20 : Femme de 60 ans

. Angor spontané ayant débuté il y a 4 ans

. Plus de 2 crises par jour

. ECG : ischémie sous épicardique postérieure

Il y a coïncidence entre la fin de l'état de mal angineux et la prise d'avlocardyl.

*à la dose de 120 mg/j.*

Mais le traitement a été interrompu du fait de la survenue d'un syndrome douloureux digestif d'origine indéterminée. Les crises n'ont pas, alors, fait leur réapparition et le syndrome digestif a par la suite évolué pour son propre compte. D'où 2 conclusions :

- le médicament n'est probablement pas en cause dans la survenue des douleurs digestives. Tout au plus les a-t-il favorisées.

- Mais on ne peut non plus lui attribuer avec certitude la fin de l'état du mal angineux.

*Recul 4 mois.*

Observation n° 22 : Femme de 62 ans, Antécédent de nécrose postérodiaphragmatique.

. Angor mixte séquellaire

. Recrudescence récente = crises prolongées quotidiennes peu sensibles à la trinitine.

Sous Avlocardyl à la *dose de 120 mg/j*, disparition *progressive* des crises d'angor en 3 semaines.

- l'évolution électrique est intéressante

A l'entrée : signe de nécrose postérieure et antéroseptale (alors que la malade a des antécédents de nécorse postérieure seulement ).

En cours du traitement : amélioration très nette de la repolarisation de $V_1$ à $V_4$ et même diminution des signes de nécrose antéroseptale (l'onde QS en $V_3$ est remplacée par Qr). Il est donc possible que l'état de mal angineux corresponde à la constitution d'une nécrose antéroseptale.

D'autre part, les doses d'avlocardyl ont été secondairement abaissées (60 mg/j) du fait de brûlures épigastriques; cette nouvelle dose était manifestement insuffisante (rythme cardiaque à 90/mn) ; malgré cela la malade n'a présenté que de très rares crises angineuses pendant les 4 mois suivants. On ne peut donc pas attribuer avec certitude à l'avlocardyl la fin de l'état de mal angineux.

*Recul : 6 mois.*

Observation n° 23 : Homme de 72 ans.

. Angor d'effort ancien
. HVG 3/4, tendance à l'insuffisance cardiaque (1 poussée d'insuffisance cardiaque congestive traitée par digitaline en diurétiques.).
. ECG : signes électriques de nécrose septale profonde sans antécédents cliniques.

Augmentation récente de la fréquence des crises, qui restent toujours des crises d'effort.
Plus de 2 crises par jour pour efforts minimes - invalidité majeure.

*Dose de 80 mg/j* = Disparition quasitotale des crises ; très net accroissement de l'activité physique. Pas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque.
Le malade est décédé "subitement" à son domicile au 8ème mois du traitement.
*Recul 8 mois.*

Observation n° 26 : Homme de 70 ans. Très grand coronarien. 2 nécroses myocardiques sucessives.

. Angor mixte séquellaire
. HVG 2/4 - hyposystolie ventriculaire gauche
4 crises par jour malgré repos absolu

Disparition quasi totale des crises (1 par mois) à la *dose de 120 mg/J.*
L'hyposystolie reste bien contrôlée sous digoxine, 1 comprimé par jour.

Secondairement la dose d'avlocardyl a été abaissée progressivement à 40 mg/j mais avec adjonction de cordarone - Pas de reprise des crises douloureuses.
*Recul : 28 mois.*

Observation n° 27 : Homme jeune, 36 ans.
Observation très particulière :

- hérédité très lourde : père, oncle, tante vasculaires et diabétiques, frère : infarctus myocardique à 33 ans.
- douleurs latérosternales gauches irradiant dans le membre supérieur gauche constrictives, soit spontanées de durée assez longue (1/2 heure), insensibles à la trinitrine, soit après l'effort ou au primodécubitus, de durée brève, et sensibles à la trinitrine.
- trois crises quotidiennes en moyenne.
- ECG : ondes T applaties dans toutes les dérivations.
- affection valvulaire et cardiomyopathie obstructive ont été éliminées.
- aucune étiologie n'a pu être mise en évidence.
- la coronarographie a été considérée comme normale par certains (Nordenström) alors que d'autres, mettaient en cause la gracilité de l'interventriculaire antérieure (Vineberg).

Donc n'étaient prouvés ni une athérosclérose coronarienne, ni l'angine de poitrine.

Cependant sous avlocardyl à la *dose de 80 mg/j* la fréquence des crises est passée de 3 par jour à moins d'une crise par semaine. Malheureusement le malade n'a pas été revu après sa sortie du service.
*Recul : 1 mois et demi.*

Observation n° 30 : Homme de 49 ans, gros fumeur. Antécédent d'infarctus postérodiaphragmatique.

. Angor mixte séquellaire très sévère.
. ECG : séquelles de nécrose postérieure et ischémie sous épicardique latérale.
4 à 8 crises par jour.

*Dose d'avlocardyl de 80 mg/j*. Les crises deviennent très rares se produisant pour des efforts inhabituels.
Le malade est cependant décédé d'un infarctus myocardique après 14 mois de traitement.
*Recul : 14 mois.*

Observation n° 31 : Homme de 62 ans, antécédent de nécrose myocardique.

. HVG 2/4
. IVG avec accidents paroxystiques (4 OAP en 2 ans)
. Angor d'effort
Plus de 2 crises par jour.

Disparition des crises avec 40 mg/j *d'avlocardyl*.

Le traitement a été poursuivi malgré 1 OAP au 4e jour, l'IVG était bien contrôlée par digitaliques et diurétiques.

Un arrêt thérapeutique après 1 mois de traitement a entraîné la reprise immédiate de l'état de mal angineux qui a de nouveau cédé à la reprise du traitement.

Pas de nouvel accident paroxystique d'IVG ni d'augmentation de la dyspnée d'effort.

*Recul : 4 mois.*

Observation n° 32 : Femme de 78 ans.

. Angor de type mixte

. ECG : ischémie sous endocardique postéro-latérale

Au moins une crise par jour

Diminution rapide de la fréquence des crises puis disparition à la *dose de 120 mg/j*.

Mais l'arrêt thérapeutique au 6ème mois n'entraîne pas de reprise de l'angor - On ne peut donc pas éliminer la possibilité d'une coïncidence.

*Recul : 22 mois* (dont 6 mois de traitement par avlocardyl).

Observation n° 35 : Femme de 39 ans, castration chirurgicale à 24 ans.

.Angor atypique, gros élément neurovégétatif et psychique.

. ECG normal mais la coronarographie apporte la preuve de l'insuffisance coronarienne en montrant une sténose à 80 % de l'interventriculaire antérieure.

le traitement par avlocardyl entraîne une amélioration nette aux *doses de 160 mg/j* mais cette amélioration ne devient décisive que lors de l'instauration d'un traitement anticoagulant efficace (ce qui n'était pas le cas auparavant).
*Recul : 18 mois.*

*Au total, si on exclut les 3 cas où on ne peut pas éliminer la possibilité d'une coïncidence entre la disparition des crises et le début du traitement par l'avlocardyl, et si on exclut l'observation n° 35 où le traitement anticoagulant peut avoir joué un rôle aussi important que l'avlocardyl, on peut dire que dans 20 cas (57 %) rien ne permet de mettre en doute l'efficacité de l'avlocardyl.*

b - Analyse des résultats mauvais ou insuffisants

Observation n° 3 : Femme de 67 ans , antécédents d'infarctus du myocarde - hypertendue.

. Angor mixte - 3 à 4 crises par jour

. ECG : sequelle de nécrose antéroseptale ischémie lésion sous endocardique antérieure et postérieure

Raréfaction nette des crises au début du traitement, *80 mg/j*. Mais reprise rapide de l'état de mal angineux et décès dans un tableau de collapsus au 12e jour du traitement.

Observation n° 10 : Homme de 58 ans, lourde hérédité, Antécédent de nécrose postérieure.
Lésions coronariennes importantes mises en évidence par coronarographie.

. Angor spontané, 5, 6 crises par jour

. ECG : sequelle de nécrose postérieure, ischémie sous épicardique antéroseptale.

Diminution insuffisante et passagère de la fréquence des crises malgré une *dose de 160 mg/j* stabilisant le rythme cardiaque à 60/mn.
Le malade est décédé d'un infarctus antérospetal après opération de Vineberg.
*Recul : 4 mois.*

Observation n° 12 : Homme de 52 ans, pléthorique, fumeur. Athérosclérose coronarienne prouvée par coronarographie.

. Angor mixte , une crise par jour, au moins, malgré repos absolu.

. ECG normal au repos, en crise : ischémie, lésion sous endocardique latérale.

L'avlocardyl administré pendant 4 mois à la *dose de 160 mg/j* n'eut aucune efficacité ; au contraire on assiste à une aggravation très nette (jusqu'à 12 crises par jour).

Intervention de Vineberg au 4e mois, amélioration très passagère et reprise du traitement par l'avlocardyl (120 mg/j puis 160 mg/j) qui reste peu efficace.

Il faut noter que le rythme cardiaque de ce malade ne s'est jamais abaissé au dessous de 70/mn, il est donc probable que les doses d'avlocardyl que nous lui avons administrées étaient *insuffisantes*.

*Recul 18 mois.*

Observation n° 15 : Homme de 58 ans, Athérosclérose coronarienne très sévère, la coronarographie montre des lésions importantes des 3 troncs. Insuffisance aortique minime - syphilis sérologique mais responsable d'aucune des lésions cardiovasculaires (ceci fut

établi par l'examen nécropsique).
Etat de mal angineux très sévère : plus de 20 crises par jour.

Amélioration très éphémère en début de traitement avec *40 mg/j* d'avlocardyl. L'augmentation de la dose (*120 mg/j*) n'empêchait pas le malade de présenter 2 à 10 crises par jour malgré un repos absolu. Une grande asthénie induite par la thérapeutique nous empêche d'augmenter encore la dose.
Le malade est décédé 23 jours après intervention de Vineberg (accident des anticoagulants).
Là encore, il est probable que les doses administrées étaient *insuffisantes*. Le rythme cardiaque est toujours resté nettement supérieur à 60/mn.
*Recul : 8 mois.*

Observation n° 17 : Homme de 65 ans, ancien fumeur, antécédent de nécrose myocardique postérolatérale.
Etat de mal angineux sévère , 10 crises par jour environ.
Le malade a reçu jusquà 10 comprimé par jour de L B46 sans aucun effet.

Sous avlocardyl à la *dose de 240 mg/j* on assiste à une disparition progressive des crises en 15 jours environ mais cette amélioration n'a duré que 2 semaines et actuellement le malade présente plus de 6 crises par jour.

L'évolution électrique pendant les 15 premiers jours du traitement est intéressante.

A l'entrée dans le service l'E.C.G. montrait :

- des séquelles de nécrose postérolatérale
- une ischémie lésion sous endocardique en $V_1$ et $V_4$

Par la suite :

- apparition d'une grande ischémie sous épicardique apicolatérale avec diminution progressive du courant de lésion .

La stabilisation définitive de l'ECG coïncide exactement avec la fin du premier épisode d'état de mal angineux. Il est donc permis de penser que celui-ci était dû à l'extension d'une nécrose ancienne. L'avlocardyl n'en a pas empêché l'évolution et on ne peut pas non plus lui recconaître dans ce cas une efficacité sur la douleur angineuse puisque, actuellement le malade souffre de nouveau, malgré la poursuite du traitement.

*Recul : 8 mois.*

Observation n° 19 : Homme de 69 ans , athérosclérose coronarienne sévère, antécédent d'infarctus antéroseptal.

. Angor intrigué : maladie de Déjérine-Sottas, arthrose vertébrale, PSH.

2 crises spontanées prolongées quotidiennes malgré

un repos absolu.

Dans un premier stade, efficacité remarquable de l'avlocardyl à la dose de *80 mg/j*, disparition quasi totale des crises.
Mais le médicament est stoppé par le médecin traitant après 6 mois de traitement sans reprise des crises douloureuses. Une nouvelle poussée, à partir du 14e mois d'observation reste insensible à l'avlocardyl (*120 mg/j*, rythme cardiaque 60/mn);
*Recul : 26 mois.*

Observation n° 21 : Femme de 71 ans, Antécédents d'infarctus antéroseptal, hyposystolie ventriculaire gauche. HVG 2/4.

- Angor d'effort, 1 crise par jour au moins pour effort minime.
- ECG après 2 mois de traitement : bloc auriculoventriculaire du 1er degré (PR 0,24)
  rotation axiale gauche majeure
  séquelle de nécrose antéroseptale
  bloc de branche droit
  ischémie lésion sous endocardique latérale

L'avlocardyl administré prudemment *60 mg/j* fut d'abord efficace sur la fréquence des crises. Pas d'aggravation ni du BAV ni de l'insuffisance cardiaque pendant tout le traitement. Mais une

reprise des crises douloureuses au 8e mois resta insensible au traitement *80 mg/j* et la malade est décédée après 9 mois de traitement.
*Recul : 9 mois.*

Observation n° 24 : Homme de 60 ans, Infarctus postérieur ancien.

. Angor d'effort, 4 à 5 crises par jour.
. ECG : séquelles nécrose postérieure, ischémie sous épicardique latérale.

Efficacité immédiate remarquable *avec 120 mg/j* mais reprise des crises avec la même fréquence au bout de 15 jours. Le médecin traitant a alors arrêté le traitement.
Il aurait été nécessaire d'augmenter les doses de médicament mais nous n'avons pas pu revoir le malade. Nous savons qu'actuellement (après 26 mois) celui-ci présente toujours un angor sévère avec 5 à 6 crises par jour.
*Recul : 2 mois.*

Observation n° 25 : Femme de 65 ans , pléthorique, hypertension modérée sans retentissement cardiaque évident, HVG 1/4.

. Angor mixte depuis 7 mois, 3 crises quotidiennes.
. ECG : ischémie lésion sous endocardique

antérieure étendue.

Au deuxième jour du traitement, avec une dose d'avlocardyl de *80 mg/j* aucune action sur la fréquence des crises et apparition de brûlures épigastriques et de signes d'IVG.

Ces signes d'IVG s'aggravent et restent insensibles au traitement digitalique (Cédilanide IV, 1 ampoule par jour) le traitement dût être stoppé et tout signe d'insuffisance cardiaque disparût rapidement, 3 mois plus tard la malade ne présente toujours aucun signe d'IVG.

*Recul : 3 mois.*

Observation n° 28 : Homme de 62 ans, diabète métapléthorique.

Hypertension, hyposystolie ventriculaire gauche actuellement bien compensée sous traitement tonicardiaque.

Athérosclérose diffuse (FO Stade 2-3, ramollissement cérébral sans séquelle un an auparavant).

- Angor mixte , au moins 1 crise par jour.
- ECG : ischémie sous endocardique apicolatérale.

Un traitement prudent, *80 mg/j*, se montre immédiatement efficace mais doit être stoppé après 3 jours, du fait de la survenue d'un BAV du second degré.

Pendant 14 mois le malade ne reçoit pas d'avlocar-

dyl et continue à souffrir à raison de 1 crise par jour environ mais devant une aggravation nouvelle, on tente de nouveau le traitement par l'avlocardyl (*80 mg/j* = efficacité nette - pas de trouble de la conduction auriculoventriculaire - pas d'insuffisance cardiaque).
Mais, au 25e mois, le malade fait une nécrose myocardique postérieure, l'avlocardyl est alors de nouveau arrêté. Reprise de l'angor 4 mois plus tard, cette fois l'avlocardyl reste inefficace à la dose de 80 mg/j.
*Recul : 36 mois.*

Observation n° 29 : Femme relativement jeune, 42 ans, tabagisme important, très lourde hérédité vasculaire, tuberculose pulmonaire et rénale. Infarctus septal profond 6 mois auparavant avec dissociation auriculoventriculaire transitoire ayant nécessité la mise en place, puis l'ablation d'un pace-maker.

. Angor mixte sévère et rebelle. Plus de 3 crises par jour au repos absolu.

. ECG : séquelle de nécrose septale profonde, ischémie sous épicardique satellite. PR normal. Bloc incomplet droit.

L'avlocardyl à la dose de *120 mg/j* se montre modérément efficace (I crise par jour).

Un arrêt thérapeutique brutal, du fait de la malade, est suivi d'une augmentation immédiate et importante de la fréquence des crises (plus de 6 crises par jour).
La reprise du traitement à la dose de *240 mg/j* entraîne une nouvelle amélioration = 1 crise par jour ou tous les 2 jours. Mais la mauvaise tolérance du médicament - diarrhée, douleurs épigastriques, malaises et accidents allergiques cutanés) nous obligent à réduire les doses.
Avec *120 mg/j* d'avlocardyl la malade présente plus de 2 crises par jour (*dose insuffisante*).
*Recul : 4 mois.*

Observation n° 33 : Femme de 68 ans, antécédents d'HTA mais celle-ci n'a jamais été constatée dans le service et il n'y a aucun retentissement cardiaque, rénal ou oculaire.

. Angor très ancien, 11 ans, d'abord à l'effort, ayant évolué vers l'angor mixte, 1 à 2 crises par jour environ.

. ECG = ischémie lésion sous épicardique postérieure.
Ischémie lésion sous endocardique de $V_2$ à $V_{10}$.
L'avlocardyl fut d'abord efficace à la dose de *80 mg/j*, mais au 4e mois, réapparition des crises douloureuses qui restent insensibles au traitement

malgré une augmentation de la dose = *120 mg/j*, rytheme cardiaque 65/mn.
L'évolution électrique au début du traitement peut faire suspecter la constitution d'une nécrose postérieure :

- apparition progressive d'une onde Q D3 pathologique
- disparition des signes d'ischémie lésion sauf en D2 D3 VF où persiste des signes d'ischémie sous épicardique.

*Recul : 22 mois.*

Il nous faut remarquer que sur ces 11 malades chez qui le résultat final fut insuffisant ou nul, 3 au moins reçurent, pour des raisons diverses, des doses manifestement insuffisantes du médicament. Il est donc essentiel d'insister à nouveau sur la notion de dose utile : on ne peut pas parler d'inefficacité du produit tant que cette dose n'est pas atteinte. Comme elle est très variable d'un malade à l'autre, elle doit être établie en augmentant progressivement la posologie du médicament jusqu'à ce que son effet favorable se manifeste ; et si celui-ci n'apparaît pas, un seul élément, mais très valable nous semble-t-il, permet d'apprécier si la dose utile est à peu près atteinte, c'est l'abaissement et le maintien du rythme cardiaque à 60 battements par minute

environ. Certains auteurs exigent même une bradyca bradycardie inférieure à 60/mn : bien que le rythme cardiaque moyen des malades ayant obtenu un bon résultat dans notre expérience soit de 62/mn, beaucoup d'entre eux ont vu en effet un abaissement de leur fréquence cardiaque au-dessous de 60/mn (voire à 40/mn dans un cas, sans incident) et cette bradycardie est pratiquement toujours bien supportée ; nous pouvons donc nous ranger à l'avis de ces auteurs, mais avec une réserve cependant : une telle bradycardie impose tout de même une surveillance encore plus rigoureuse, surtout chez de grands athéroscléreux et cela n'est pas toujours très facile dans les traitements ambulatoires. Force est donc de juger selon le cas particulier, selon la gravité de la maladie athérosclérose et surtout en fonction des possibilités que l'on a de surveiller efficacement le malade. Il nous faut aussi mettre l'accent sur un autre fait : on doit s'assurer que cette bradycardie est bien *stable*, qu'il n'y a pas d'élévation brusque et importante de la fréquence cardiaque au moindre effort ou à la moindre émotion, ce qui indiquerait à coup sûr que la dose du médicament est encore insuffisante. Pour notre part, et lorsque cette stabilité est obtenue nous pensons que, même si le rythme cardiaque n'est pas inférieur à 60 battements/mn la dose utile est probablement atteinte.

c - Analyse des résultats en fonction

* du terrain
* de divers paramètres cardiovasculaires
* du type d'angor et de son ancienneté

* Résultats en fonction du terrain

1 - Age, sexe, intrication, hérédité vasculaire, tabagisme, diabète, hyperuricémie:
La comparaison des résultats avec toutes ces données montre qu'elles n'ont aucune influence sur l'efficacité de la drogue.

2 - Obésité : Les résultats immédiats sont assez nettement moins bons que chez les sujets ayant un équilibre staturopondéral normal :

| | E ou B | M |
|---|---|---|
| Obèse | 50 % | 50 % |
| Non obèse | 89 % | 11 % |

Mais secondairement , soit spontanément (1 cas),soit après augmentation des doses d'avlocardyl (2 cas), 3 des malades qui étaient restés insensibles au traitement obtiennent un résultat favorable.

On peut donc logiquement penser que cette efficacité retardée par rapport à la moyenne des autres malades est due à ce que la dose initiale du médicament était insuffisante chez ces malades du fait de leur obésité elle-même.

3 - Hyperlipidémie

| | R.Immédiat | | R. éloigné | |
|---|---|---|---|---|
| | E ou B | M | E ou B | M |
| Lipides augmentés | 90% | 10% | 50% | 50% |
| Lipides normaux | 92% | 8% | 90% | 10% |

- Chez les malades ayant une hyperlipémie, les résultats à long terme sont assez nettement inférieurs = 50 % de E ou B résultats contre 90 % chez les malades ayant des lipides normaux.

- Cependant l'absence de point de comparaison dans la littérature et le nombre trop peu élevé de nos observations ne nous permettent pas de conclure d'une façon certaine sur ce sujet.

* Résultats en fonction de divers paramètres cardiovasculaires

- hypertension artérielle
- volume cardiaque
- insuffisance cardiaque

α) *Hypertension artérielle*

| | R. Immédiat | | R. Eloigné | |
|---|---|---|---|---|
| | E ou B | M | E ou B | M |
| H.T.A. | 78% | 22% | 57% | 43% |
| Pas d'HTA | 92% | 8% | 77% | 23% |

L'hypertension est un élément péjoratif dans le pronostic de l'angine de poitrine et un facteur de résistance aux thérapeutiques habituelles.
Les chiffres ci-dessus montrent que l'avlocardyl est nettement moins efficace chez les hypertendus Il n'en demeure pas moins que nous avons obtenu un bon résultat chez plus de la moitié des hypertendus dont l'angor avait résisté à toute thérapeutique antérieure.

β) *Volume ventriculaire gauche*

Nous avons étudié le volume du ventricule gauche en fonction de ses rapports avec le rachis en OAG (notes de 0 à 4/4).

| Volume VG | R. Immédiat | | R. Eloigné | |
|---|---|---|---|---|
| | E ou B | M | E ou B | M |
| VG normal | 80% | 20% | 71% | 19% |
| HVG:1/4 | 92% | 8% | 63% | 37% |
| HVG:>1/4 | 100% | | 43% | 57% |

L'hypertrophie ventriculaire gauche, aussi, est un facteur de résistance de l'angor au traitement. Ce tableau montre en effet que les résultats à long terme sont nettement inférieurs, et cela d'autant plus que l'HVG est plus importante (bien que, paradoxalement, les résultats immédiats soient meilleurs dans les cas d'HVG).
De toutes façons, là encore, l'avlocardyl s'est montré efficace dans près de la moitié des cas alors que les autres traitements avaient échoué.

γ) *Insuffisance cardiaque*

| | R. Immédiat | | R. éloigné | |
|---|---|---|---|---|
| | E ou B | M | E ou B | M |
| Pas d'IC | 85% | 15% | 57% | 43% |
| IC | 100% | | 75% | 25% |

Rappelons tout d'abord que aucun de nos malades ne présentait une insuffisance cardiaque congestive vraie et qu'un traitement tonicardiaque a été associée dans tous les cas où cela paraissait nécessaire.

Ces résultats montrent que, contrairement à ce qu'on aurait pu penser, l'insuffisance cardiaque, à condition qu'elle soit bien contrôlée, n'est pas une cause d'inefficacité du produit.

Ce fait bien qu'inattendu, est tout à fait confirmé par les travaux récents d'AMSTERDAM [3] .

Sur 95 malades souffrant d'angor coronarien traités pendant une longue période (6 mois à 2 ans) et dont *40 %* présentaient une insuffisance cardiaque congestive avant traitement , ces auteurs obtiennent 83 bons résultats (86 %) parmi lesquels se trouvent 31 insuffisants cardiaques (82 % des insuffisants cardiaques).

Ces auteurs ont cependant, aussi, évité l'emploi de l'avlocardyl lorsqu'il existait une insuffisance cardiaque sévère.

* Résultats en fonction de l'ancienneté et du type d'angor

α) *Selon l'ancienneté de l'angor :*

| Ancienneté | R.Immédiats | | R. Eloignés | |
|---|---|---|---|---|
| | E ou B | M | E ou B | M |
| 0 à 4 mois | 86% | 14% | 60% | 40% |
| 4 mois à 2 ans | 82% | 18% | 75% | 25% |
| + de 2 ans | 94% | 6% | 56% | 44% |

Dans l'angor de survenue très récente les résultats sont très proches des résultats globaux.
Ceux-ci sont légèrement meilleurs lorsque la maladie est relativement récente (moins de 2 ans) légèrement inférieurs si la maladie est plus ancienne.
En fait ces différences ne sont pas très significatives mais vont dans le sens que l'on pouvait attendre : Efficacité du produit plus grande dans l'angor récent

que dans l'angor ancien mais avec une exception concernant l'angor très récent où, comme on le sait, les lésions coronariennes sont quelquefois beaucoup plus importantes que dans certains cas d'angor évoluant depuis de nombreuses années et chez lesquels des anastomoses nouvelles se sont développées revascularisant en partie les territoires myocardiques ischémiés.

*β) Selon le type d'angor :*

| Type d'angor | R.Immédiats | | R. Eloignés | |
|---|---|---|---|---|
| | E ou B | M | E ou B | M |
| Effort | 88% | 12% | 75% | 25% |
| Spontané | 100% | | 57% | 43% |
| Mixte | 83% | 17% | 57% | 43% |

Ces chiffres montrent que dans nos cas le produit a montré une efficacité plus grande dans l'angor d'effort ; mais nous remarquerons cette fois encore qu'il n'existe pas une différence très nette dans les résultats quel que soit le type d'angor.

## C - INFLUENCE DE L'AVLOCARDYL SUR LE PRONOSTIC DE LA MALADIE CORONARIENNE

7 de nos malades sont décédés :

- Obs 3 : collapsus de cause indéterminée au 12e jour
- Obs 10 : infarctus du myocarde au 5e mois
- Obs 15 : Décès post opératoire par accident des anticoagulants au 9e mois
- Obs 16, 21, 23 : décès de cause non déterminée respectivement au 18e mois, 9e mois, 8e mois.
- Obs 30 : infarctus du myocarde au 14e mois.

Si on exclut le malade n° 15 dont la mort n'est pas directement liée à la maladie coronarienne on constate que la mortalité annuelle pour notre groupe de malades est de 11 %.

- Des travaux statistiques très importants (Block[13] Sigler[57]) ont évalué à 10-15 % la mortalité générale annuelle dans l'angine de poitrine.

- ZEFT[69] et Collaborateurs signalent 12,3 % de décès dans un groupe de 65 malades recevant un traitement prolongé par le propranolol.

Les travaux jusqu'ici effectués ne démontrent donc

aucune influence de l'avlocardyl sur le pronostic de la maladie coronarienne.

Quelques remarques s'imposent cependant : ce que l'on sait du mode d'action de l'avlocardyl, certes, le représente comme n'ayant aucun effet direct sur l'évolution anatomique des lésions coronariennes ; et, même indirectement, la suppression de la douleur angineuse n'a pas de conséquence sur ces mêmes lésions. En principe donc rien ne permet d'espérer que ce produit puisse prolonger l'évolution de la maladie. Mais le propranolol maintient constamment à une valeur acceptable le rapport : apport d'oxygène au myocarde/ besoin en oxygène du myocarde. On ne sait pas si ce fait peut avoir une influence favorable sur les phénomènes de lutte contre l'ischémie myocardique (reperméabilisation des caillots, mise en jeu de nouvelles anastomoses) qu'ils soient spontanés ou aidés par un traitement vasodilatateur et anticoagulant, mais cette hypothèse n'est pas invraisemblable.

Quant aux chiffres que nous avons donnés précédemment, concernant nos observations personnelles, ils représentent un taux de mortalité parmi les cas les plus graves d'insuffisance coronarienne ; et sur l'ensemble, des publications, le nombre de malades étudiés et le recul ne sont pas encore suffisants pour qu'on en tire une conclusion définitive.

On peut donc dire que les travaux effectués jusqu'ici ne démontrent pas une influence favorable de l'avlocardyl sur le pronostic de l'angine de poitrine, mais qu'il est encore trop tôt pour que l'on considère ce problème comme résolu.

## D - EFFETS INDESIRABLES DE L'AVLOCARDYL

- Troubles digestifs : 5 malades -14%- (13,20, 22, 25, 34) ont présenté des troubles digestifs divers, brûlures épigastriques, nausées, diarrhée, douleurs abdominales. Dans un seul cas ces symptômes nous ont obligé à stopper le traitement. Dans un autre cas la diminution des doses a suffi pour faire disparaître les brûlures épigastriques.

- Asthénie : 2 malades - 6 % - (15.29) accusèrent nettement une asthénie induite par le médicament. Dans un cas (15) cela nous empêcha d'augmenter les doses comme nous l'aurions désiré, dans le second cas (29) nous dûmes réduire la quantité quotidienne du médicament de 240 à 120 mg.

- Insuffisance cardiaque : Nous avons déjà envisagé ce problème en étudiant l'influence de l'avlocardyl sur la valeur fonctionnelle du myocarde.

Nous rappelons donc que sur l'ensemble de nos malades, 2(6 %)d'entre eux (25-31) présentèrent une défaillance ventriculaire gauche. Dans 1 seul cas le traitement dut être arrêté définitivement.

- Troubles de la conduction auriculoventriculaire : Nous n'avons enregistré qu'un seul (3%) cas (28) de bloc auriculoventriculaire du 2e degré (périodes de Luciani Wenckeback) après 3 jours de traitement , le malade n'étant soumis à aucune digitalisation. Le traitement fut stoppé, le trouble disparût le même jour. L'ECG ne montrait avant et après cet accident aucun signe de troubles de la conduction. Le traitement fut repris quelques mois plus tard, avec la même dose (80 mg/j) sans aucun incident.

- Manifestations allergiques : Une (3 %) de nos malades (29) présenta des réactions allergiques cutanées accompagnées de malaise à partir de la dose de 120 mg/j. Ces manifestations se produisaient quelques minutes après la prise du médicament. Elles cédèrent à un traitement anti histaminique et ne nous empêchèrent pas d'augmenter la posologie jusqu'à 240 mg/24 h.

- Décès : Dans un (3%) cas (3) la respon-

sabilité de l'avlocardyl bien que fortimprobable ne peut être entièrement dégagée.
D'autres effets secondaires ont été parfois signalés dans la littérature (vertiges, hypotension athostatique, spasmes bronchiques) mais aucun de nos malades n'a présenté ces troubles.
Nous n'avons observé aucun effet toxique hépatique, rénal ou hématologique.

Comparaison avec les autres auteurs

| | Amsterdam | Zeft | Notre expérience |
|---|---|---|---|
| Doses moyennes utilisées<br>Nbre de malades | 160 mg<br>121 mal | > 160 mg<br>65 mal | 100 mg<br>35 mal |
| T. gas rointestinaux | 19 % | 9 % | 14 % |
| Insuffisance cardiaque | 7 % | 9 % | 6 % |
| Asthénie | 9 % | 3 % | 6 % |
| Hypotension orthostatique | 0,8 % | 0 % | 0 % |
| Asthme | 0,8 % | 3 % | 0 % |
| Divers | 6 % | 6 % | 6 % |

Ainsi parmi les effets secondaires du médicament, les plus fréquents semblent être représentés par des troubles gastrointestinaux divers (brûlures épigastriques, diarrhée, nausées) dont l'apparition est en générale assez rapide et sans rapport évident avec la posologie du médicament. En l'absence d'une tare digestive associée ces troubles sont cependant d'une intensité modérée, et cèdent rapidement à un traitement symptomatique.

Défaillance cardiaque et asthénie sont possibles dans un petit nombre de cas. Les manifestations d'hypotension orthostatique sont rares.

En l'absence d'antécédents allergiques respiratoires ou d'insuffisance respiratoire chronique la survenue de crises d'asthme ou d'insuffisance respiratoire est aussi très rare.

Tous ces incidents, s'ils sont assez fréquents dans leur ensemble (1/5 dans notre étude, 1/3 pour Amsterdam) ne revêtent dans la grande majorité des cas qu'un caractère bénin et, au maximum, imposent l'arrêt du traitement.

En fait, le seul évènement qui aurait pu avoir des conséquences graves en l'absence d'une surveillance stricte est la survenue d'un bloc auriculoventriculaire du 2e degré que rien ne laissait prévoir ; l'observation, que nous décrivons dans les pages précédentes, nous permet d'incriminer la responsa-

bilité de l'avlocardyl. Des deux accidents les plus graves que peut provoquer l'avlocardyl (insuffisance cardiaque aigüe et bloc auriculoventriculaire) il nous apparaît comme le plus imprévisible, et surtout comme le plus difficile à détecter en l'absence d'un contrôle ECG lorsqu'il s'installe progressivement et n'entraîne pas immédiatement une dissociation auriculoventriculaire complète. En effet, il ne se manifeste alors souvent que sous la forme d'une bradycardie ou d'une légère arythmie. Ce fait, heureusement rare, implique certaines précautions dans l'emploi de l'avlocardyl, nous y reviendrons au chapitre suivant. Remarquons enfin que si les inconvénients mineurs paraissent avoir un degré d'intensité assez parallèle aux doses administrées (la plupart d'entre eux sont atténués ou disparaissent lorsque l'on diminue la posologie) il n'en est, semble-t-il, pas de même en ce qui concerne les accidents les plus redoutables :

80 mg/24 h ont suffi pour provoquer l'apparition d'un bloc auriculoventriculaire.

80 mg/24 h étaient les doses administrées aux 2 malades dont les accidents d'IVG ont été préoccupant L'emploi de l'avlocardyl à une posologie faible ne dispense donc absolument pas d'une surveillance tout aussi rigoureuse.

## V - CONSEQUENCES PRATIQUES DE NOTRE ETUDE

### Indications de l'avlocardyl

Selon notre expérience *tout angor coronarien* est susceptible de répondre au traitement par l'avlocardyl ; que l'angine de poitrine soit pure ou intriquée, aggravée ou non par un facteur d'angor fonctionnel, quel que soit son type clinique, son ancienneté et son mode de début, tous ces cas sont améliorés par l'avlocardyl dans des proportions de l'ordre de 50 % à 80 %.
S'il fallait dégager une indication préférentielle, ce serait le cas où intervient de façon nette et prépondérante une hypersympaticotonie ; l'avantage essentiel de ce cas étant de nécessiter généralement une posologie plus faible donc mieux supportée.
Ces indications larges de l'avlocardyl sont restreintes par deux conditions essentiellement:

1 - Etant donné que nous devons actuellement considérer le produit comme ayant un effet uniquement symptomatique sur la douleur angineuse, il nous paraît logique d'en limiter l'emploi aux cas où le traitement classique bien conduit par

les vasodilatateurs (dérivés nitrés, carbocro mène ...), les tranquilisants, les dérivés de l'imipramine, associés aux anticoagulants, a échoué. En effet, la plupart de ces drogues sont beaucoup plus maniables et sont généralement mieux tolérées que l'avlocardyl ; les anticoagulants, bien sûr, ont leurs dangers et imposent une surveillance mais leurs indications ne sont pas modifiées par l'emploi de l'avlocardyl.

Nous n'avons pas cité dans le traitement "classique" de l'angine de poitrine les inhibiteurs de la monoamino-oxydase ; en effet ceux-ci ont des effets secondaires au moins aussi redoutables que ceux du propranolol et ce dernier ayant un mode d'action pharmacologique plus intéressant et une efficacité plus grande nous paraît devoir les supplanter dans tous les cas sauf quand des raisons psychiatriques les indiquant par ailleurs.

Donc, lorsqu'on constate l'échec, des thérapeutiques classiques, après un temps raisonnable qui est fonction surtout de la sévérité de l'angor, l'avlocardyl est indiqué ; encore faut-il s'assurer qu'il ne présente pas un danger particulier pour le malade considéré :

Contre-indications de l'avlocardyl

. Certaines sont absolues :

- l'insuffisance cardiaque décompensée
- les troubles de la conduction auriculoventriculaire avec bloc auriculoventriculaire du 2e ou du 3e degré.
- l'asthme bronchique
- l'ulcère gastroduodénal en évolution

. Dans d'autres cas une prudence et une surveillance particulières s'imposent et l'hospitalisation du malade paraît souhaitable, pour le début du traitement du moins.

Il s'agit tout d'abord des mêmes affections mais à un degré moindre :

- l'insuffisance cardiaque incipiens ou bien compensée

L'apparition de signes de décompensation doit alors entraîner selon leur degré :

. la mise en train d'un traitement tonicardiaque approprié utilisant des drogues à action rapide (cédilanide IV - Lasilix - Edécrine....).

. ou le renforcement du traitement tonicardiaque s'il a été déjà entrepris *en évitant de sous estimer du fait de la bradycardie les doses nécessaires.*

. ou l'arrêt de l'avlocardyl en cas d'échec de ces moyens ou de défaillance très grave et brutale pouvant se manifester sous toutes les formes.

IVG avec oedeme aigu du poumon et collapsus
Insuffisance ventriculaire droite
Asystolie globale

- le bloc auriculoventriculaire du 1er degré stable

Nous avons utilisé le propranolol dans des cas semblables sans aucun incident. Donc,à condition d'accroître la surveillance,le traitement peut être entrepris.

Mais en cas d'aggravation ou d'apparition d'un bloc auriculoventriculaire, comme dans le cas précédent de défaillance cardiaque grave nous voulons rappeler deux faits importants :

. l'indication toute particulière de l'isoprénaline (isuprel) qui est l'antagoniste de l'avlocardyl. En cas d'urgence on peut l'administer à la dose de 0,05 à 0,1 mg par voie intraveineuse directe (1/4 à 1/2 ampoule).

. d'autre part, la nécessité de *stopper* dans ces cas le traitement par l'avlocardyl plutôt que de diminuer les doses. En effet les accidents se produisent aussi bien avec des posologies faibles,

et aussi, si le malade reçoit, du médicament, la dose minima utile, l'abaissement de la posologie risque de le rendre inefficace donc inutilement dangereux.

- l'asthme éteint (asthme de l'enfance par exemple) et aussi toutes les affections pulmonaires avec troubles de la ventilation et de la perfusion alvéolaire doivent inciter à la prudence. L'apparition de troubles respiratoires imputables à l'avlocardyl entraîne la nécessité d'arrêter le traitement.

- il en est de même en ce qui concerne l'ulcère gastroduodénal douteux ou considéré comme guéri si la symptomatologie devient nette.

D'autres affections nécessitent prudence et renforcement de la surveillance du malade. Tous les états d'hypotension artérielle, les bradycardies sinusales d'origine vagale, les troubles gastro intestinaux de tous types. Dans ces derniers cas, lors d'un incident, soulignons l'intérêt de l'injection intraveineuse d'atropine (1 mg) par voie intraveineuse pour lutter contre une hypertonie vagale réelle ou relative.

Modalités du traitement par l'avlocardyl

. *La posologie* du médicament doit être fixée individuellement pour chaque malade. La méthode que nous avons employée nous a donné satisfaction :
l'avlocardyl se présentant sous la forme de comprimés sécables dosés à 40 mg, le début du traitement peut être conduit de la façon suivante :

- 1 comprimé par 24 h les 2 premiers jours
- Augmentation de la posologie de 1/2 ou 1 comrimé par 24 h tous les 2 jours jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique recherché ou jusqu'à ralentissement *et maintien* du rythme cardiaque à 60battements par minute ou même un peu au dessous, la bradycardie étant généralement très bien supportée.

*Il est très important* d'administrer le produit en *4 prises* bien réparties dans la journée et *de ne jamais l'interrompre.*
la posologie utile se situe généralement entre 2 et 6 comprimés par jour mais certains auteurs ont prescrit jusqu'à 500 mg quotidiens d'avlocardyl sans incident particulier.

. *La surveillance du malade* est destinée d'une part à déterminer en début de traitement la posologie efficace, d'autre part à prévenir ou détecter les incidents susceptibles de se produire ;

Elle doit donc être pratiquement quotidienne pendant les 8 ou 15 premiers jours du traitement. Par la suite les contrôles doivent rester fréquents. Cette surveillance est avant tout clinique et électrocardiographique.

Associations thérapeutiques

Aucune des drogues associées à l'avlocardyl par nous et par les autres auteurs ne s'est révélée formellement incompatible avec ce dernier, qu'elles soient destinées aussi au traitement de l'angor ou qu'elles aient un tout autre but.

- l'association avec les digitaliques s'est montrée non seulement compatible mais particulièrement utile puisqu'elle nous a permis de prolonger le traitement dans certains cas d'insuffisance cardiaque. Mais il faut rappeler que ceux-ci dépriment la conduction auriculoventriculaire et (certains auteurs l'ont constaté) que cette action s'ajoute à celle de l'avlocardyl d'où la nécessité de surveiller tout particulièrement le malade sur ce plan et même l'impossibilité d'utiliser cette association s'il existe déjà un allongement de la conduction auriculoventriculaire avant traitement.

# CONCLUSION

Du fait de son action préventive remarquable sur les crises d'angine de poitrine, le Propranolol occupe certainement aujourd'hui une place privilégiée parmi les drogues utilisées dans le traitement de la maladie coronarienne.

En outre, son mode d'action différent justifie son emploi en association avec les autres moyens thérapeutiques, association qui, selon notre expérience, non seulement est tout à fait compatible, mais encore semble renforcer l'efficacité respective du propranolol et des médicaments vasodilatateurs.

Il est évident que, d'une part, il s'agit d'un produit dont le maniement n'est pas simple et que d'autre part, rien ne prouve, du moins aujourd'hui, qu'il prolonge l'évolution de la maladie coronarienne ; il apparaît donc logique de réserver son emploi aux cas d'échec des autres thérapeutiques essentiellement plus maniables. Il ne faut pas pour cela en faire un médicament d'exception car on ne doit pas oublier que son efficacité est nettement supérieure à celle des autres drogues et que les accidents du traitement restent rares ; et si nous avons insisté sur ses

effets indésirables, c'était essentiellement parce que leurs existence impose qu'ils soient parfaitement connus de ceux qui prescrivent ce médicament.

Enfin, si on tient compte, en plus de son action antiangineuse, des résultats favorables qui ont été obtenus avec le propranololdans le traitement des troubles du rythme, du phaeochromocytome et de la cardiomyopathie obstructive, on peut conclure qu'il représente une acquisition majeure pour la thérapeutique cardiologique.

## BIBLIOGRAPHIE

1) AHLQUIST R.P. - A Study of the Adrenotropic receptors, *Amer. J. Physiol.*, 153 586, 1.948.

2) AHLQUIST R.P. - The Adrenergic Receptor, *J. Pharmac. Sc.*, 55, 359, 1.966.

3) AMSTERDAM E.A., GORLIN R., WOLFSON S. - Evaluation de l'emploi prolongé du propranolol dans l'angine de poitrine, *J.A.M.A.*, 210, 103, 1.969.

4) ARONOW W.S., KAPLAN M.A. - Le propranolol avec du dinitrate isosorbide en un placebo dans l'angine de poitrine, *New England J. Med.* 280, 847, 1.969.

5) BATTOCK D.J., ALVAREZ H., CHIDSEY Ch. A. - Action du propranolol et du dinitrate d'isosorbide sur la performance physique et l'activité adrenergique chez les sujets porteurs d'angine de poitrine, *Circulation*, 39, 157, 1.969.

6) BENSAID J., SOZUTEK Y., LEFEVRE M., RENAIS J., SCEBAT L. - Effets hemodynamiques du Propranolol par voie intraveineuse, *Arch. Mal. Coeur* 61 1.386, 1.968.

7) BERKOWITZ W.D., WIT A.L., STEINER C., LAU S.M., DAMATO A.N. - The Effects of Propranolol on Atrio-ventricular and Intra ventircular Conduction, *Am. J. Cardiol.*, 23, 106, 1.969.

8) BIORCK G., ELIASCH H., PERNOW B., ROSEN A. - L'action du propranolol sur l'ECG dans l'angine de poitrine et la tachycardie orthostatique, *Acta Med. Scand.* , 184, 275, 1.968.

9) BIRKETT D.A., CHAMBERLAIN D.A.,- Beta-adrenergic Blockade in Angina Pectoris. A Method of treadmill assessment, *Brit. Med. J.* 2, 500, 1.966.

10) BJORNTORP P. - Traitement de l'angine de poitrine par blocage des beta-recepteurs, mode d'action, *Acta Med. Scand.*, 184, 259, 1968

11) BLACK J.W., CROWTHER A.F., SHANKSR.G., SMITH, L.H., DORNHORST A.C., - A New Beta-receptor Antagonist, *Lancet I*, 1.080, 1.964.

12) BLACK J.W., DUNCAN W.A.M., SHANKS R.G. - Comparaison of some Properties of Pronethalol and Propranolol, *Brit. J. Pharmacol.*, 25, 577, 1.965.

13) BLOCK W.J., et Coll. - Prognosis of Angina pectoris Observations in 6.882 cases, *J.A.M.A.* 150, 259, 1.952.

14) CONN R.D., BRUCE R.A., - The efficacy of beta-adrenergic blockade in angina pectoris, *Clin. Res.*, 15, 92, 1.967.

15) CONWAY N., SEYMOUR J., GELSON A. - Cardiac Failure in patients with valvular heart disease after use of propranolol to control atrial fibrillation, *Brit. Med. J.*, 1, 213, 1.968.

16) CRAVEN P., PITT B., - Effect of propranolol on regional myocardial blood flow in acute ischemia, *Circulation Res.*, 38, Suppl.VI, 61, 1.968.

17) DU BOIS R. - Le propranolol et sa tolérance dans le traitement ambulatoire de l'angine de poitrine et autres affections cardiaques, *Schweig. Med. Wschr.* 98, 1.142, 1.968.

18) DUMONT G., NAHAS M. - Essai clinique du propranolol dans l'angine de poitrine, *Union Med. Canada*, 98, 1.129, 1.969.

19) FISCH S. - Antianginal drugs. Beta-adrenergic blocking agents, *Amer. Heart. J.* 72, 131, 1.966.

20) FRAISSE A. , BOUNHOURE J.P., SALVADOR M. MERIEL P. - Action d'un inhibiteur des beta-recepteurs adrenergiques, le propranolol, dans le traitement des troubles du rythme et de l'angor. coronarien, *Rev. de Med. Toulouse III*, 193, 1.967.

21) FRIEDEN J. - Propranolol dans le traitement de l'angor., *Amer. Heart. J.*, 74, 431, 1.967.

22) FURBERG C., JACOBSON K.A. - Propranolol and angina pectoris. An analysis of the different responses to the drug in patients with angina pectoris, *Acta Med. Scand.*, 181, 729, 1.967.

23) GILLAM M.P.S., PRICHARD B.N.C. - Propranol in the therapy of angina pectoris, *Am. J. Cardiol.*, 18, 366, 1.966.

24) GINN W.M., ORGAIN E.S. - Propranol Hydrochloride in the treatment of angina pectoris, *J.A.M.A.*, 198, 1.214, 1.966.

25) GLANELLY R.E., GOLDMAN R.H., TREISTER B., HARRISON D.G. - Le propranolol dans l'angine de poitrine, *Ann. of Int. Med.*, 67, 1.216, 1.967.

26) GOLDBARG A.N. et Coll. - Traitement de l'angine de poitrine par propranolol et nitrates à action prolongée, *Circulation*, 40, 847, 1.969.

27) GRANT R.H.E., KEELAN P., KERNOHAN R.G., LEONARD J.C. NANCEKIEVILL L., SINCLAIR K. - Multicentre Trial of Propranolol in angina pectoris, *Amer. J. Cardiol.*, 18, 361, 1.966.

28) HAMER J., GRANDJEAN T., MELENDEZ L., SOWTON G.E. - Effect of propranolol (inderal) in angina pectoris : Preliminary report, *Brit. Med. J.*, 11, 720, 1.964.

29) HAMER J., GRANDJEAN T., MELENDEZ L., SOWTON G.B. - Effect of Propranolol (inderal) on exercice tolerance in angina pectoris, *Brit. Heart. J.*, 28, 414, 1.966.

30) HAMER J., SOWTON E. - Cardiac output after beta-adrenergic blockade in ischaemic heart disease, *Brit. Heart J.*, 27, 892, 1.965.

31) HARRISSON D.C., GRIFFIN J.R. - Metabolic and circulatory responses to selective adrenergic stimulation and blockade, *Circulation*, 34, 218, 1.966.

32) HEBB A.R., GODWIN T.F., GUNTON R.W. - New beta adrenergic blocking agent, Propranolol, in treatment of angina pectoris, *Canad. Med. Assoc. J.* , 98, 246, 1.968.

33) KEELAN P. - Double-blind trial of propranolol (inderal) in angina pectoris, *Brit. Med. J.*, 1, 897, 1.965.

34) KRASNIKOV Yu. A. - L'inderal dans l'angine de poitrine et les arythmies, *Terapevtitcheskü Arkhiv (Mouscou)*, n° 7, 84, 1.967.

35) LAMPRECHT C., SCHMIDT-VOIGT J. - Behandlung der angina pectoris mit einem betarestoremblocker, *Med. Klin.*, 61, 18, 1966.

36) LESBRE J. Ph., CALAZEL P., MERIEL P., SALVADOR M. - La circulation coronaire, *Coeur Med. Int.*, 6, 455, 1.967.

37) LONDRES G. - Les agents de blocage beta-adrenergique dans le traitement de l'angine de poitrine, *Hospital*, 76, 1.179, 1.969.

38) LUCCHESI B.R., WHITSITT L.S. - The pharmacology of beta adrenergic blocking agents, *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 11, 410, 1.969.

39) Mc NEILL R.S., INGRAM C.G. - The effect of Propranolol on ventilatory function, *Am. J. Cardiol.* 18, 473, 1.966.

40) MATHIVAT A. - Rapport d'expertise d'Avlocardyl.

41) NAYLER W.G., Mc INNES I., SWANN J.B., CARSON V., LOWE T.E. - Effects of Propranolol, a beta-adrenergic antagonist, on blood flow in the coronary and other vascular fields, *Amer. Heart. J.* 73, 207, 1.967.

42) NEEL J.L. - L'action thérapeutique du propranolol dans l'angine de poitrine commune, *La vie Med. / Therap.*, 49, 755, 1.968.

43) NEILSON G.H. - Le Propranolol dans l'angine de poitrine, *Med. J. Australia*, 56, 856, 1.969.

44) PARRATT J.R. - Adrenergic receptors in the coronary circulation, *Amer. Heart J.*, 73, 207, 1.967.

45) PEROSIO A.M. et Coll. - Propranolol dans le traitement de l'angine de poitrine, *Prensa Med. Argent.*, 54, 1.880, 1967.

46) POWELL C.E., SLATER I.H., - Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analogue of iso-Proterenol, *J. Pharmacol. and exper. Therap.*, 122, 480, 1.958.

47) RABKIN R., STABLES D.P., LEVIN N.W., SUZMAN M.D. - The propylactic value of propranolol in angina pectoris, *Am. J. Cardiol.*, 18, 370, 1.966.

48) ROBIN E. et Coll. - Etude comparative de la Nitroglycerine et du Propranolol, *Circulation*, 36, 175, 1.967.

49) ROCHET J., VASTESAEGER M.M. - Clinical trials of Propranolol (inderal), a new synthetic compound, in coronary incompetence and in various forms of arrythmia, *Scalpel*, 119, 267, 1.966.

50) RUSSEK H.I. - Synergie du propranolol et du dinitrate d'isosorbide dans l'angine de poitrine, *Am. J. Cardiol.*, 21, 44, 1.968.

51) SACREZ A., WERTENSCHLAG J. - Intéret du propranolol dans le traitement de l'angor coronarien, *Strasbourg Med.*, 19, 11, 1.968.

52) SATCHELL D.G., FREEMAN S.E., EDWARDS S.V. - Effects of beta-receptor blocking drugs on cardiac metabolism, *Biochem. Pharmacol.*, 17, 45, 1.968.

53) SCHMIDT-VOIGT J. - Angina pectoris - Behandlung mit einem beta rezeptoren-blocker, *Fortsch. Med.*, 84, 23, 1.966.

54) SERRADIMIGNI A. - Le propranolol dans l'angine de poitrine et les troubles du rythme, *Marseille Med.*, 105, 595, 1.968.

55) SHANKS R.G. - The pharmacology of beta- sympathetic blockade, *Amer. J. Cardiol.*, 18, 308, 1.966 .

56) SHAPIRO M., CARDENAS M., SANCHEZ A. - Propranolol (Nouvel inhibiteur beta-adrenergique) dans l'angine de poitrine, *Arch. Inst. Cardiol. Mex.*, 37, 352, 1.967.

57) SIGLER L.H. - Prognosis of angine pectoris and coronary occlusion, *J.A.M.A.*, 146, 998 , 1.951.

58) SNOW P.J.D. - Effect of propranolol in myocardial infarction, *Am. J. Cardiol.*, 18, 458, 1.966.

59) SODI-PALLARES D., BISTENI A. - Uso del Propranolol en la insuficiencia coronaria, *Arch. Inst. Card. Mex.*, 36, 667, 1.966.

60) SONNENBLICK E.H., ROSS J., BRAUNWALD E. - Oxygen consumption of the heart : newer concepts of its multifactorial determination, *Am. J. Cardiol.*, 22, 328, 1.968.

61) SRIVASTAVA S.C., DEWAR H.A., NEWELL D.J.- Double blind trial of Propranolol (inderal) in angina of effort , *Brit. Med. J. II*, 724, 1.964.

62) STEIN P.D., BROOKS H.L., MATSON J.L., HYLAND J.W.- Effect of beta-adrenergic blockade on coronary blood flow, *Cardiovasc. Res.*, 2, 63, 1.9

63) STEPHEN S.A. - Unwanted effects of Propranolol, *Am. J. Cardiol.*, 18, 463, 1966.

64) STERN S., EISENBERG S. - The effect of Propranolol (inderal) on the electro cardiogram of normal subjects, *Am. Heart J.*, 77, 192, 1.969.

65) Symposium on beta adrenergic recpetor blockade, *Am. J. Cardiol.*, 18, 303, 1.966.

66) WHITSITT L.S., LUCCHESI B.R.,- Effects of Propranolol and its stereoisomers upon coronary vascular resistance, *Circulation Res.*, 21, 305, 1.967.

67) WILSON A.G., BROOKE O.G., LLOYD H.J., ROBINSON B.F. Mecanismes d'action des agents de blocage des récepteurs beta-adrenergiques dans l'angine de poitrine. Comparaison de l'action du Propranolol avec le dex-propranolol et le practolol, *Brit. Med. J.*, 4, 399, 1.969.

68) WOLFSON S., HEINLE R.A., HERMAN M.V., KEMP H.G., SULLIVAN J.M., GORLIN R. - Propranolol and angina pectoris, *Am. J. Cardiol.* 18, 345, 1.966.

69) ZEFT H.J., PATTERSON S., ORGAIN E.S. - L'action du Propranolol dans le traitement prolongé de l'angine de poitrine, *Arch. Of Int. Med.*, 124, 578, 1.969.

70) ZSOSTER Th. T., BEANLANDS D.S. - Le propranolol dan l'angine de poitrine, *Arc. of Int. Med.*, 124, 584, 1.969.

o O o

Vu le Président de Thèse

P. MERIEL

Vu et permis d'imprimer
Toulouse, le 27 mai 1970,

Le Doyen
Président du Conseil Transitoire de Gestion

G. LAZORTHES